Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. D. Waller

Der Einfluß verschieden hoher Dosen von Humanthyropexin (hTBG) auf den ^{131}J - Thyroxinstoffwechsel von Kaninchen und seine Veränderung durch Medikamente

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BEATRIX LUBERICHS geb. Marbach
aus Brieg/Schlesien

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0093

UNIV.
LONDON
COLL.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. D. Waller

Der Einfluß verschieden hoher Dosen von Humanthyropexin (hTBG) auf den ^{131}J - Thyroxinstoffwechsel von Kaninchen und seine Veränderung durch Medikamente

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BEATRIX LUBERICHS geb. Marbach
aus Brieg/Schlesien

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Kallee
2. Berichterstatter:	Privat-Dozent Dr. W. Heinzel

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern und meiner Tochter Janina gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODIK	7
2.1.	Versuchstiere	7
2.2.	Radioaktive Schilddrüsenhormone	7
2.3.	Humanes thyroxinbindendes Globulin (Thyropexin)	8
2.4.	Applizierte Medikamente	9
2.5.	Bestimmung des Serum-Thyroxin-Spiegels (TT_4) und des hTBG-Spiegels	10
2.6.	Aufarbeitung der Blutproben	10
2.7.	Versuchsablauf	11
2.8.	Berechnung des Plasmavolumens	13
2.9.	Erstellung der Schwund- und Rückstromkurven des ^{131}J-T_4	14
2.10.	Erstellung einer Eichkurve des ^{131}J-T_4-Schwundes zur Ermittlung des ^{131}J-T_4-Meßwertes zur Versuchszeit t=0	15
2.11.	Ermittlung des Netto-Rückstroms von ^{131}J-T_4	18
2.12.	Erstellung einer Standardkurve des ^{131}J-T_4-Rückstroms nach hTBG-Gabe	19
2.13.	Angleichen der ^{131}J-T_4 Rückstromkurven der mit Medikamenten behandelten Kaninchen an die Standardrückstromkurve	20
3.	ERGEBNISSE	23
Gruppe 1:	Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4	24
Gruppe 1.1:	Kaninchen 9 und 10	24
Gruppe 1.2:	Kaninchen 11 und 12	28
Gruppe 1.3:	Kaninchen 15 und 16	32
Thyroxin-Gehalt des hTBG		36
hTBG-Schwund aus dem Blut nach Injektion		36
Gruppe 2:	Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) und einmaliger Medikamentengabe auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4	37
2.1.:	Kaninchen 4	38
2.2.:	Kaninchen 5	40
2.3.:	Kaninchen 6	43

Seite

2.4.: Kaninchen 7 45

Gruppe 3: Einfluß von Human-Thyropexin (hTGB) und Medikamentengabe im Langzeitversuch auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4 46

3.1.: Kaninchen 19 48

3.2.: Kaninchen 20 52

Säulendiagramm der Ergebnisse :

Abb. 15: Dosis-Wirkungs-Beziehung 57

Abb. 16: Dosis-Zeit-Beziehung 58

Zahlenwerte der Gruppen 1, 2 und 3 (Tabelle 3) 59

4. DISKUSSION 60

5. ZUSAMMENFASSUNG 65

6. ANHANG (Tabellen) 68

7. LITERATUR 82

1. EINLEITUNG

Das Krankheitsbild der Hyperthyreose oder Thyreotoxikose zeichnet sich durch eine Reaktion auf eine Vergiftung des Organismus mit Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) aus (MEANS et al. 1963, BARTELS, 1972). Die schwerste Form einer Hyperthyreose ist die thyreotoxische Krise. Ihr klinisches Erscheinungsbild resultiert aus einer akuten Steigerung der Thyreotoxikose und führt häufig zum Tod. Sie ist bei über 50 jährigen Patienten mit einer Letalität von 75 % verbunden (KALLEE el al., 1973). Die Hauptsymptome sind: hochgradige Tachykardie, Fieber, Muskelschwäche, oft stärkste Erregtheit, hohe Blutdruckamplitude, Bewußtseinseintrübung bis hin zum vollständigen Koma.

Der Versuch von PLUMMER im Jahre 1923, die thyreotoxische Krise durch die Einführung der Jodtherapie zu behandeln, war der Beginn einer bis heute andauernden Entwicklung, eine effektive Therapieform zu finden.

Gegenwärtig werden für die konservative medikamentöse Therapie zunächst Thionamid - Thyreostatica, Glucocorticoide, Betarezeptorenblocker oder Sympathicolytica und eine Elektrolytsubstitution eingesetzt. Außerdem sind in schweren Fällen hohe Dosen Jodid erforderlich, vor allem wenn Nebenwirkungen der Thionamid - Thyreostatica auftreten.

In Ergänzung zu dieser konservativen, nichtinvasiven Therapie haben verschiedene Autoren unterschiedliche Therapieansätze beschrieben. Diese beruhen auf der Überlegung, die Eliminierung der Schilddrüsenhor-

mone zu beschleunigen. Die durch eine Schilddrüsenüberfunktion hervorgerufene Stoffwechselentgleisung läuft in den Zellen der Gewebe ab. Eine klinische Besserung ist erst dann zu erwarten, wenn das Oberangebot an Schilddrüsenhormonen in den Zellen abgebaut ist. Dieser Abbau dauert aber mehrere Tage. Vom therapeutischen Standpunkt aus ist es daher naheliegend, bei Patienten, die im thyreotoxischen Koma liegen, zu versuchen, die Schilddrüsenhormone rasch aus dem Gewebe zu eliminieren.

BURMAN und Mitarbeiter haben versucht, am thyreotoxischen Hund Schilddrüsenhormone aus dem Blut durch Adsorption an Ionenaustauscher zu entfernen. HERRMANN hat erstmals 1969 die Peritonealdialyse mit proteinfreier Elektrolytlösung zur Behandlung der thyreotoxischen Krise durchgeführt. Nach Untersuchungen von SCHAIBLE et al. (1972) und KALLEE et al. (1974) an Kaninchen lassen sich jedoch durch die Peritonealdialyse mit proteinfreier Elektrolytlösung keine nennenswerten Mengen an T_4 und T_3 entfernen. Die tatsächlich entfernten Schilddrüsenhormone waren im wesentlichen nur jene, welche an die bei der Peritonealdialyse verlorengegangenen Proteine gebunden waren. Die Erfolge von HERRMANN (1969 und 1971) bei Patienten mit thyreotoxischer Krise durch die Peritonealdialyse mit proteinfreier Elektrolytlösung dürften nicht allein an den geringen Mengen eliminierter Schilddrüsenhormone liegen, sondern vielleicht am Elekrtolytausgleich oder an der Elimination noch nicht bekannter toxischer Stoffwechselprodukte (KALLEE et al., 1974).

Als Ersatz für die proteinfreie Elektrolytlösung verwendete SCHAIBLE im Tierexperiment bei Kaninchen Rinderserum. Das Serum enthält schilddrüsenhormonbindende Proteine. Dadurch ließ sich die Eliminierung von T_4 mittels Peritonealdialyse deutlich steigern, dürfte aber im Verhältnis zu

der im Gewebe verbliebenen Menge immer noch gering sein. Serum von Schwangeren oder Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, hätte möglicherweise infolge seines höheren TBG - Gehalts und der daraus resultierenden meist leicht erhöhten T_4 - Bindungskapazität eine noch höhere Schilddrüsenhormon - Elimination mittels Peritonealdialyse ergeben können.

Der Nachteil der Peritonealdialyse mit proteinfreier Elektrolytlösung ist in dem großen Serumproteinverlust zu sehen, verbunden mit dem Risiko der Infektion. Durch die Verwendung von Serum anstelle von Elektrolytlösung am Patienten würde aber die Gefahr der Infektion eher größer sein, zudem wären peritoneale Verklebungen auch ohne Infektion zu befürchten. Die Entfernung der an diese Serummenge gebundenen Schilddrüsenhormone ließe sich auch einfacher mit einem Aderlaß erreichen.

Eine andere Methode zur Eliminierung von Schilddrüsenhormonen aus dem Organismus ist die Plasmapherese, die heute mittels eines Blutzellseparators durchgeführt wird (HERRMANN et al., HORN et al.).
Damit ließen sich größere Mengen an Schilddrüsenhormonen aus der Blutbahn entfernen, ohne einen wesentlichen Proteinverlust in Kauf zu nehmen, da die Vehikelproteine (BENNHOLD, 1932) des Patientenplasmas durch weniger stark mit T_3 und T_4 besetzte Spenderproteine ersetzt werden.

Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 sind zum überwiegenden Teil (> 99 %) an Trägerproteine im Serum gebunden. Das Haupttransportprotein, das 70...80 % des Gesamtthyroxins bindet, ist das Thyropexin (thyroxinbindendes Globulin, hTBG). Etwa 15 % des T_4 wird an das thyroxinbindende Präalbumin (Transthyretin, TBPA) gebunden. Kleinere Mengen gehen auch noch an die Bindungsstellen des Albumins (hSA). Das wichtigste Trans-

portprotein für das Trijodthyronin ist aber ebenfalls das Thyropexin.

Trijodthyronin stammt beim euthyreoten Patienten nur zum geringeren Teil aus der Schilddrüse. Der größte Teil entsteht erst in den Zellen, vor allem der Leber und Nieren, durch Abspaltung von Jod aus dem Thyroxin. Ein geringer Prozentsatz der Schilddrüsenhormone (< 1 %) dürfte als von den Bindungsproteinen abdissoziierender sogenannter freier Anteil vorliegen (FREINKEL u. INGBAR, 1960; ROBBINS u. RALL, 1960; HORN, 1977). Gerade dieser freie Anteil scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation des T_3-und des T_4-Stoffwechsels zu spielen. Der T_3-und T_4-Austausch zwischen den Plasmaproteinen und den Zellproteinen erfolgt über eine Adsorptionstransportkette, wobei wahrscheinlich der Grenzübertritt zwischen Blutbahn und Zelle in nichtproteingebundener, "freier" Form erfolgt (HASEN u. BERNSTEIN, 1967; OPPENHEIMER, 1967; CAVALIERI u. SEARLE, 1966). Die Adsorptionsverteilungsgleichgewichte beim Austausch zwischen Serumproteinen und Zellorganellen ohne trennende Zellmembranen ließen sich in in - vitro - Versuchen quantitativ berechnen (KALLEE, 1959; WAHL et al., 1977).

Diese Adsorptionstransportkette zwischen Plasmaproteinen, löslichen Zellproteinen und partikulären Zellorganellen kann durch zahlreiche Medikamente in unterschiedlicher Richtung beeinflußt werden. Hierfür sind folgende Möglichkeiten zu diskutieren (WAHL u. KALLEE, 1974):

a) die Schilddrüsenhormone werden nur aus den Plasmaproteinen verdrängt und strömen dann verstärkt ins Gewebe ab;
b) die Schilddrüsenhormone werden verstärkt aus den zellulären Proteinen verdrängt und strömen in die Blutbahn zurück;
c) die Schilddrüsenhormone werden sowohl aus den Plasma - als auch aus

den zellulären Proteinen verdrängt.

Die Medikamente konkurrieren mit den Schilddrüsenhormonen um deren Bindungsplätze an den Serum - und Zytoplasmaproteinen. Die Bindungsrezeptoren müssen also unspezifisch sein. Über die Richtung der Schilddrüsenhormonverschiebung entscheidet jeweils die stärkere Komponente. Das kann einen Anstieg der Hormoneinlagerung entweder im Gewebe oder im Blut bedeuten (KALLEE, WAHL et al.). Eine besondere Rolle könnte dieser Verschiebung der Hormone durch Medikamente bei der Thyreotoxikose zu - kommen. Als therapeutisch günstig wäre ihre Verdrängung aus dem Gewebe anzusehen.

DOHM und FESSLER wiesen in Tierversuchen an Kaninchen nach, daß sich auch durch hTBG, das aus Humanserum gewonnen und den Tieren injiziert wurde, ein Rückstrom von Schilddrüsenhormonen aus dem Extravasalraum in die Blutbahn erreichen ließ. Übertragen auf einen Patienten mit einer thyreotoxischen Krise würde das bedeuten, daß nach hTBG - Gabe eine vorübergehend verstärkte Anreicherung von Schilddrüsenhormonen in die Blutbahn aufträte. Bestimmte Medikamente könnten hierzu einen additiven Beitrag leisten. Mittels Plasmapherese könnten sich die so in der Blutbahn angereicherten Hormone aus dem Organismus entfernen lassen, bevor sie wieder in den Extravasalraum abströmen.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit umfaßt zwei Themen:

1.) Mit welcher Dosis von Thyropexin läßt sich in in - vivo - Versuchen welche Wirkung auf den Schilddrüsenhormonrückstrom erzielen?
2.) Läßt sich die Thyropexin - Wirkung durch zusätzliche Medikamentengabe verändern?

Die Medikamente, die für die vorliegenden Versuche verwendet wurden, waren alles Wirkstoffe, die in in - vitro - Versuchen (KALLEE u. WAHL, 1974) Schilddrüsenhormone aus ihrer Bindung entweder an zytoplasmatische, plasmatische oder zelluläre Proteine verdrängen konnten.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Kaninchen beiderlei Geschlechts der Rassen "Deutscher Riese" und "Schecken" (W. Schmid, Versuchstierzucht, Holzgerlingen) verwendet. Sie erhielten eine normale Ernährung und Wasser ad libitum.

Die Blutentnahmen oder die Injektionen von radioaktiven Schilddrüsenhormonen und Proteinen erfolgte über die Ohrvene. Die Haare über den Ohren wurden entweder mit einer Einmalrasierklinge abrasiert oder ausgezupft. Das Auszupfen hat den positiven Nebeneffekt einer Erregung der Venenmuskulatur, wodurch sich die Venen für die Punktion besser darstellen. Die Einstichstelle wurde vor dem Einstich mit Xylocain^{R} (Astra - Chemie, Wedel) betäubt. Mit diesem Schleimhautanästhetikum soll sich bei Kaninchen auch die Epidermis anästhesieren lassen. Nach der Punktion wurde ein Teflon Katheter (Abbocath - T22 x 1 1/4", Abbott Hospital, North - Chicago) in die Vene gelegt. Da er oft durch Blutgerinnsel verstopft war, wurden auch einfache Injektionsnadeln verwendet.

Alle zu injizierenden Lösungen wurden über Millex^{R} Sterilfilter, 0,45µm, (Millipore, Neu - Isenburg) sterilisiert.

2.2. Radioaktive Schilddrüsenhormone

In der vorliegenden Arbeit wurde nur ^{131}Jod - markiertes Thyroxin verwendet. Das zur Verfügung stehende Thyroxin hatte folgende spezifische Aktivitäten:

1184 - 851 MBq (32 - 23 mCi / mg (Rohstoffeinfuhr, Düsseldorf)

Die zu injizierenden radioaktiven T_4 - Lösungen wurden folgendermaßen zubereitet:

Je 30 mCi (1110 KBq) ^{131}J - T_4 - Stammlösung wurde in 3 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Als Vergleichsstandard dienten 30 µCi ^{131}J - T_4 der betreffenden Charge, die zu 25 ml (für die Kaninchen 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 19, 20) oder 50 ml Humanmischserum (für die Kaninchen 5, 15, 16, 17) gegeben wurden. Die Radioaktivität wurde in einem Gammaprobenwechsler (MAG 510, Berthold, Wildbad) mit fest eingebautem Kanal für ^{131}J entweder über Impuls-oder Zeitvorwahl gemessen. Der Zähler war mit einem HP 9825 - Rechner (Hewlett - Packard, Böblingen) gekoppelt. Aus zählstatistischen Gründen wurde die Meßzeit auf 10 Minuten begrenzt, die Impulsvorwahl auf 10.000. Der Nulleffekt wurde automatisch abgezogen.

2.3. Humanes thyroxinbindendes Globulin (Thyropexin)

Das verwendete thyroxinbindende Globulin ist ein von den Behring - Werken, Marburg, affinitätschromatographisch gereinigtes humanes Thyropexin (hTBG). Es stand in lypholisierter Form in Fraktionen zu je 50 mg zur Verfügung. Es enthielt bei einem angenommenen Molekulargewicht von 60.000 Dalton 116 mmol T_4 / mol TBG (persönliche Mitteilung von Dr. Wahl). Um es für die Injektion gebrauchsfertig zu machen, wurde das Lyophilisat in isotonischer Elektrolytlösung (Biosteril^R, Biotest, Frankfurt) gelöst.

Die zur Injektion verwendeten hTBG - Dosen betrugen 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100 und 200 mg. Das Injektionsvolumen schwankte dabei zwischen 3 u. 20 ml Flüssigkeit.

Anmerkung zum Begriff "Thyropexin":

hTBG ist ein Akronym, das zu Verwechslungen mit

Testosteron - bindendem Globulin führen kann (Kallee, 1977).

2.4. Applizierte Medikamente

Es wurden Medikamente verwendet, die aufgrund von in - vitro - Versuchen (WAHL u. KALLEE, 1974) eine Beeinträchtigung der Bindung der Schilddrüsenhormone an Serum-, Zytoplasma-oder Mitochondrien - Proteine erwarten ließen. Die Dosierungen wurden dabei möglichst hoch gewählt, um einen auffälligen Medikamenteneffekt deutlich werden zu lassen.

Die Originalampullen der

Medikamente	enthielten:
Luminal^{R} (Bayer, Leverkusen)	0,2 g Phenobarbital in 1 ml Lösungsmittel
Megaphen^{R} (Bayer, Leverkusen)	56 mg Chlorpromazin - HCL in 2 ml Lösungsmittel
Thiogenal^{R} (Merck, Darmstadt)	1000 mg 5-(ß-Methylthioäthyl)-5-(2'pentyl)-thiobarbitursäure Na-salz in 10 ml Aqua pro injectione
Butazolidin^{R} (Geigy, Basel)	600 mg Phenylbutazon und 6 mg Cinchocain in 3 ml Lösungsmittel
Bromthalein^{R} (Merck, Darmstadt)	500 mg Bromsulfalein in 10 ml Lösungsmittel.

Davon wurden den Kaninchen folgende Mengen intravenös appliziert:

Luminal^{R}	1 Ampulle = 200 mg
Megaphen^{R}	nach Weiterverdünnung mit physiol. NaCl 25 mg in 5 ml
Thiogenal^{R}	1 Ampulle = 200 mg
Butazolidin^{R}	nach Weiterverdünnung mit physiol. NaCl 200 mg in 4 ml
Bromthalein^{R}	aus Ampulle 300 mg (6 ml)

2.5. Bestimmung des Serum - Thyroxin - Spiegels (TT_4) und des hTBG-Spiegels

Vor Versuchsbeginn wurde bei jedem Tier der Serum - TT_4 - Spiegel mit dem Testbesteck der Firma Corning (Immophase^{TM} T_4, Ima-Corning, Gießen) bestimmt. Die Ergebnisse sind zusammen mit den Körpergewichten der Tiere in Tabelle 1 zusammengestellt.

In einigen Fällen wurde auch der hTBG - Spiegel mittels radialer Immunodiffusion bestimmt (LC - Partigen^{R} - TBG, Behringwerke, Frankfurt/M.).

Tabelle 1

Tier - Nr.	Gewicht (kg)	T_4 - Spiegel (µg T_4 / dl Serum)
1	4.75	-
2	4.48	3.0
4	6.07	3.0
5	5.22	3.0
6	4.16	4.0
7	6.09	4.0
9	6.05	3.0
10	6.25	4.0
11	5.31	5.0
12	5.75	4.0
15	3.60	5.0
16	4.20	3.0
17	3.40	5.0
19	4.40	3.0
20	4.66	3.0

2.6. Aufarbeitung der Blutproben

Zur Serumgewinnung wurden die Blutproben zentrifugiert. Zweimal 3oo µl Serum wurden abpipettiert und die darin enthaltene Radioaktivität im Gamma - Zähler gemessen. Aus beiden Meßergebnissen wurde der Mittelwert gebildet. Die Gesamtradioaktivitätsmessung umfaßt jedoch nicht allein das markierte Schilddrüsenhormon, sondern kann noch abgespaltenes radioaktives Jodid und andere Radiolyseprodukte enthalten, die sich jedoch

mit Hilfe der Trichloressigsäurefällung vom intakten Schilddrüsenhormon abtrennen lassen. Das intakte Thyroxin, das zu über 99 % proteingebunden ist, wird dabei ausgefällt, während die Radiolyseprodukte im Überstand bleiben. Hierzu wurden die Serumproben mit 8 ml einer 5 % igen Trichloressigsäure gefällt und das entstandene Präzipitat abzentrifugiert. Nach Absaugen des Überstandes wurde die Präzipitatradioaktivität gemessen, die dem intakten markierten Thyroxin entspricht. Aus dem Quotienten (Präzipitatradioaktivität / Gesamtradioaktivität) x 100 läßt sich die sogenannte Konversionsrate bestimmen. Im Idealfall beträgt sie 100%. Liegt sie 10 Minuten nach Tracer - Injektion bereits deutlich unter 100 %, so ist daraus zu schließen, daß das verabreichte T_4 bereits viele Radiolyseprodukte und Abbauprodukte enthielt. Auffallend geringe Werte weisen auf Pipettierfehler, Verluste an Präzipitat beim Absaugen oder auf Vertauschen von Serumproben hin. Mit je 300 µl des angesetzten Standards wurde analog verfahren.

2.7. Versuchsablauf

Um während der Versuchsdauer den Einbau von radioaktivem Jodid, das sich aus dem radiomarkierten Thyroxin abspalten kann, in die Schilddrüse der Versuchstiere zu verhindern, wurde 1 - 2 Stunden vor der Radiotracer - Applikation 20 mg Natriumperchlorat (Irenat^R, Troponwerke, Köln) intravenös gespritzt, nachdem zuvor ca. 2.5 ml Blut für die Thyroxin - Bestimmung abgenommen wurde. Die Injektion von ^{131}J - T_4 (30 µCi) erfolgte abends. Über Nacht (ca. 13 h) konnte nun das markierte Thyroxin sich im Organismus verteilen und weitgehend in die Gewebe abströmen. Ein Teil des Tracers wurde aber sicherlich während dieser Zeit über Faeces und Urin ausgeschieden. Nach der 13., 14. und 15. Stunde nach Injektion von ^{131}J-T_4 -also am folgenden Morgen- wurden wieder Blutproben

entnommen, um daraus den Schwund des ^{131}J-Thyroxins verfolgen zu können. Unmittelbar nach der letzten Entnahme wurden durch den noch liegenden Katheter unterschiedliche Mengen von Thyropexin intravenös appliziert. 10 Minuten später wurde die erste Blutprobe nach hTBG-Injektion am anderen Ohr entnommen. Weitere Abnahmen folgten ca. 30, 60, 120, 480 und 720 Minuten nach Injektion des Bindungsproteins. Spätestens 48 Stunden nach hTBG-Gabe wurden die Versuche durch Töten der Tiere beendet.
Der Tod der Tiere wurde entweder durch Genickschlag, eine Überdosis von Thiogenal^{R} oder mittels Äther herbeigeführt.
Bei den Versuchstieren, die außer hTBG noch Medikamente (Tab. 2) injiziert bekamen, wurde eine einheitliche Dosis von je 50 mg hTBG gewählt.

2.8. Berechnung des Plasmavolumens der Versuchstiere

Das Plasmavolumen (V_{P1}) der Tiere wurde mit Hilfe eines Standards berechnet, der aus einer Dosis ^{131}J-Thyroxin, gelöst in einem bekannten Volumen Human-Serum (V_{St}), bestand. Aus dem Standardvolumen (V_{St}), dem Meßwert des Standards ($Imp._{St}$) und dem ermittelten Wert der Plasmaprobe zur Zeit t = 0 ($Imp._{P1}$) ergibt sich:

$$V_{P1} \cdot Imp._{P1} = V_{St} \cdot Imp._{St}$$

oder

$$V_{P1} = \frac{V_{St} \cdot Imp._{St}}{Imp._{P1}}$$

2. 9. Erstellung der Schwund- und Rückstromkurven des ^{131}J-T_4

Eine Besonderheit beim Erstellen der Schwund- und Rückstromkurven des markierten T_4 ist, daß die Ausgangswerte (Imp/min), die den T_4-Gehalt im Blut zur Zeit der T_4-Injektion (t=0) beschreiben, nicht gemessen werden können. Sie können es nicht, weil die Gleichverteilung des markierten T_4 nach der Injektion eine gewisse Zeit dauert und weil in dieser Zeit bereits eine gewisse Menge T_4 in das Gewebe abströmt. Zur Zeit t=0 ist das markierte T_4 also noch nicht gleichverteilt, und wenn es zu einer späteren Zeit gleichverteilt ist, hat es nicht mehr die Konzentration im Blut, die der injizierten Menge entspricht. Der Meßwert (Imp/min zur Zeit t=0), der diese Konzentration (=100%) beschreibt, ist für die prozentuale Berechnung der Meßwerte (Imp/min zu den Zeiten t_i) unerläßlich, denn nur so ist es möglich, die Schwund- und Rückstromraten des markierten T_4 von Versuch zu Versuch auszugleichen.

Die Ausgangswerte (Imp/min zur Zeit t=0) müssen demzufolge für jede Schwund- und Rückstromkurve mittelbar festgelegt werden, was zweckmäßig dadurch geschieht, daß die Meßwerte (Imp/min zu den Zeiten t_i) in ein Koordinatensystem eingebracht werden.
Es entsteht so ein über die Zeiten (t_i) abfallender Kurvenzug, der graphisch nach t=0 extrapolierbar ist und der im Schnittpunkt mit der Ordinate den gesuchten Ausgangswert (Imp/min zur Zeit t=0) angibt. Mit seiner Hilfe werden die Schwund- und Rückstromwerte des markierten T_4 (Imp/min_{abs} zu den Zeiten t_i) als Prozentwerte (Imp/min_{proz}) berechnet.

$$Imp/min_{proz} = \frac{Imp_{abs}(t_i)}{Imp_{abs}(t=0)} \cdot 100$$

Der für jede Schwundkurve über t=0 abgelesene Ausgangswert ist allerdings nur brauchbar genau, wenn eine genügende Zahl von Meßwerten zu den Zeiten t_i vorliegt, die den Kurvenverlauf ausreichend festlegen. Damit sind dem Verfahren Grenzen gesetzt, denn die Zahl der Blutentnahmen, aus denen sich die Meßwerte ergeben, sollte nicht zu groß sein, denn bereits 8 Blutentnahmen im Laufe von 20 Stunden lassen den Plasmaeiweißspiegel um mehr als 10% absinken (HEINZEL). Um von möglichen Störungen unabhängig zu sein, die sich aus einem geänderten Bluteiweißspiegel ergeben können, wurde auf das Extrapolieren der T_4-Schwundkurven der Versuchstiere verzichtet und der Umweg über eine Eichkurve gewählt, von der nachstehend beschrieben ist, wie sie erstellt und eingesetzt wurde.

2.10. Erstellung einer Eichkurve des ^{131}J-T_4-Schwundes zur Ermittlung des ^{131}J-T_4-Meßwertes zur Versuchszeit t=0

Die Eichkurve wurde aus den markierten T_4-Meßwerten von zwei Kaninchen erstellt, und zwar von dem Tier 1 der eigenen Versuche und dem Tier 16 der Versuche von FESSLER, die beide jeweils 30 µCi ^{131}J-T_4 injiziert bekamen. Jedem Tier wurden bis zur 26. Stunde nach der Injektion zeitlich gestaffelt insgesamt 13 Blutproben entnommen und wie üblich aufgearbeitet und gemessen. Die zunächst absoluten Meßwerte wurden, wie unter 2.9. beschrieben, in prozentuale Werte

überführt, aus denen sich die Eichkurve (Abb. 1) ergab.

Mit Hilfe der Eichkurve und von zwei oder drei Meßwerten (Imp/min_{abs} zu den Zeiten t_1, t_2, (t_3)) im Schwundteil der Versuchskurven, d.h. vor der Verabreichung des hTBG, wurde der ^{131}J-T_4-Meßwert zur Versuchszeit t=0 über folgende Beziehung berechnet

$$Imp/min_{abs}(t=0) : Imp/min_{abs}(t_1) = Imp/min_{proz}(t=0) : Imp/min_{proz}(t_1)$$

$$Imp/min_{abs}(t=0) = \frac{Imp/min_{abs}(t_1) \cdot Imp/min_{proz}(t=0)}{Imp/min_{proz}(t_1)}$$

Die Werte Imp/min_{proz} werden über den Zeiten t der Eichkurve entnommen, wobei $Imp/min_{proz}(t=0)$ gleich 100% ist.

Die der Rechnung zugrunde gelegte Beziehung setzt voraus, daß das markierte T_4-Schwundverhalten bei allen Versuchs- und bei den "Eich"-Tieren gleichartig ist, was naturgemäß nur in grober Näherung gilt.

Abb. 1

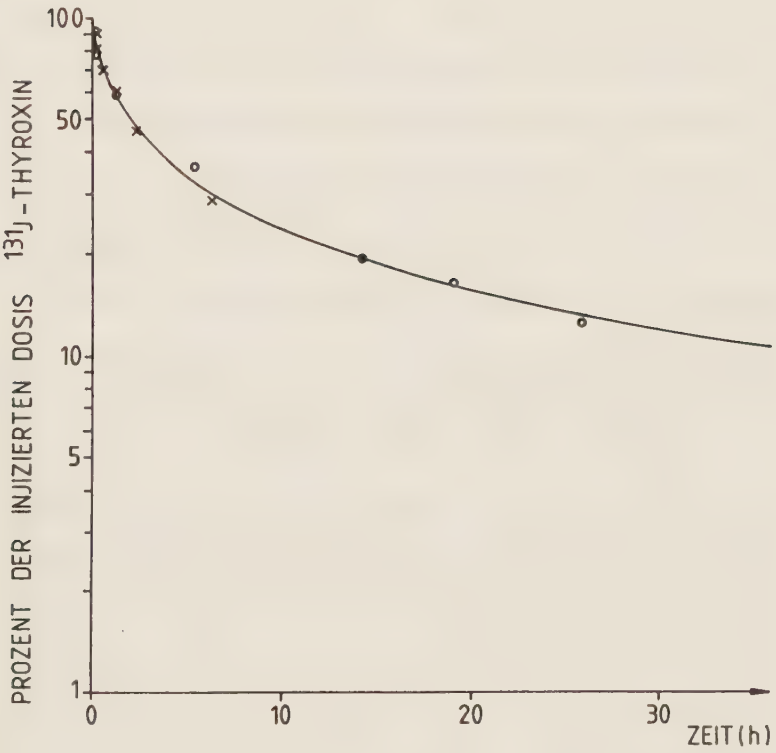


Abb. 1 : "Eichkurve" zur Bestimmung des Schwundes von ^{131} J - T_4 aus dem Blut.

Die Kurve wird für die weitere Betrachtung als repräsentativ für den Schwund des injizierten radioaktiven T_4 betrachtet.

2.11. Ermittlung des Netto-Rückstroms von ^{131}J-T_4

Um den Netto-Rückstrom des ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach hTBG-Gabe zu ermitteln, wurden die prozentualen Schwundwerte des markierten T_4, die ohne hTBG zu erwarten gewesen wären, für jedes Versuchstier aus der Eichkurve (Abb. 1) abgegriffen (siehe Tabellen Kan. 9 ff, Spalte 8). Durch Subtraktion dieser Werte von den Schwundwerten, die bei den einzelnen Tieren tatsächlich gemessen wurden (Spalte 6), ergaben sich die Werte des rückgeströmten markierten T_4 (Spalte 9).

Diese Rückstromwerte wurden gegen die Zeit (t_o = Zeit der hTBG-Gabe) aufgetragen, wobei sich Punktscharen ergaben, die zwischen x = 1 bis 22 Std empirisch am ehesten einer Gleichung 3. Grades entsprachen. Demzufolge wurde der Schwundverlauf für jedes Tier mittels Ausgleichsrechnung ermittelt und danach das Maximum der Rückstromzeit (x-Wert) und der T_4-Rückstrommenge (y-Wert) rechnerisch festgelegt (siehe Tab. 2, Spalte 8 und 9).

2.12. Erstellung einer Standardkurve des ^{131}J-T_4-Rückstroms nach hTBG-Gabe

Bei der Beurteilung des ^{131}J-T_4-Rückstroms im Fall der Tiere, die zusätzlich mit Medikamenten (s.S.23) behandelt waren, ging es darum, orientierend festzustellen, ob das jeweilige Medikament die hTBG Wirkung erhöht und den Hormonrückstrom beschleunigt oder vermindert und verzögert. Dazu diente eine Standardkurve, die den ausschließlich hTBG-bedingten ^{131}J-T_4-Rückstrom wiedergibt und der sich ein eventuell abweichendes Verhalten nach Gabe eines Medikamentes abschätzen läßt. Eine statistische Auswertung des ^{131}J-T_4-Rückstroms unter Medikamentenwirkung wurde im Hinblick auf die geringe Zahl der Versuchstiere unterlassen.

Die Standardkurve ergab sich aus den ^{131}J-T_4-Rückstromwerten der Tiere 11 und 12 sowie der Tiere 5, 8, 9 und 10 der Arbeit von FESSLER. Das Blutplasma dieser Tiere enthielt zwischen 23.1 und 27.0 mg hTBG pro 100 ml, was etwa der hTBG-Konzentration im Plasma der mit Medikamenten behandelten Tiere entsprach. Dem Umstand, daß die Maxima des T_4-Rückstroms bei den Tieren 11 und 12 sowie 5, 8, 9 und 10, wenn auch nur geringfügig, voneinander abwichen, wurde durch rechnerisches Angleichen der Meßwerte (x_i' und y_i') an ein gemeinsames mittleres Maximum ($x_{max.mittl.}$ = 5. Std. und $y_{max.mittl.}$ = 9.3%) entsprochen.

2.13. Angleichen der ^{131}J-T_4-Rückstromkurven der mit Medikamenten behandelten Kaninchen an die Standardrückstromkurve

Die mit Medikamenten behandelten Kaninchen wiesen ebenso wie die Tiere, deren ^{131}J-T_4-Rückstromwerte die Standardkurve ergaben, einen von Tier zu Tier verschieden hohen hTBG-Spiegel im Blutplasma (zwischen 15.7 und 32.2 mg pro 100 ml) auf. Um den Einfluß des verschiedenen hTBG-Spiegels auf den ^{131}J-T_4-Rückstrom zu berücksichtigen, wurden die Rückstromwerte (x_i' und y_i') dieser Kaninchen, wie unter 2.12 beschrieben, den Bedingungen der Standardkurve ($x_{max.mittl.}$ = 5.5 Std. und $y_{max.mittl.}$ = 9.3%) angeglichen.

Die zum Angleichen nötigen Maximumwerte ($x_{max.gem.}$ und $y_{max.gem.}$) konnten bei diesen Kaninchen allerdings nicht ausgewertet werden, weil die Medikamente teils schon vor und teils auch zur Zeit des zu erwartenden maximalen ^{131}J-T_4-Rückstroms verabfolgt wurden. Die Maximalwerte, die sich ohne Medikamente ergeben hätten, wurden deshalb bei bekannter hTBG-Konzentration im Blutplasma (Tab. 2, Spalte 7) aus der hTBG-Dosis- Wirkungs-Beziehung (Abb. 15) und aus der hTBG-Dosis-Zeit-Beziehung (Abb. 16) (Tab. 2, Spalte 8 und 9) abgeschätzt.

Es geschah dies mit Hilfe zweier Faktoren (f), die sich aus den Werten des gemessenen Maximums

$$x_{max.gem.} \quad ; \quad Y_{max.gem.}$$

und denen des mittleren Maximums

$$x_{max.mittl.} \quad ; \quad y_{max.mittl.}$$

ergaben:

$$f' = \frac{x_{max.mittl.}}{x_{max.gem.}}$$

und:

$$f'' = \frac{y_{max.mittl.}}{y_{max.gem.}}$$

Das Angleichen der Meßwerte (x_i' und y_i') an den Kurvenverlauf mit gemeinsamem Maximum ergab die Werte

$$x_i = x_i' \cdot f'$$

und:

$$y_i = y_i' \cdot f'$$

Abb. 2

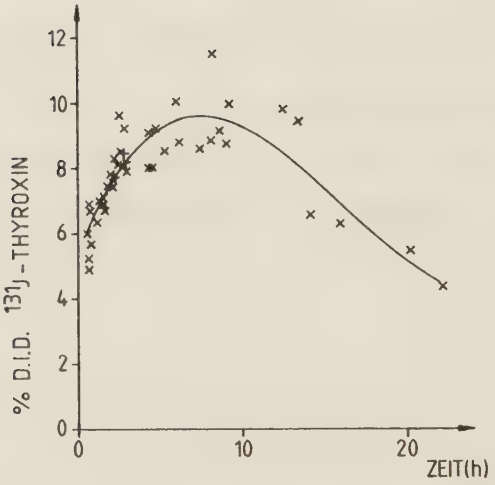


Abb. 2 : "Standardkurve" zur Beurteilung des ^{131} J - T_4-Rückstroms der Tiere (Kaninchen Nr. 4, 5, 6, 7, 19, 20), die zusätzlich mit Medikamenten behandelt wurden.

% D.I.D. = Prozent der injizierten Dosis

Zeit (h) = Stunden nach Injektion von hTBG

3. E R G E B N I S S E

Für die Erstellung der in Abb. 1 bereits dargestellten Eichkurve wurden die Meßwerte eines Kaninchens der eigenen Versuchsreihe und die Meßwerte eines Tieres aus der Dissertation von FESSLER verwendet. Diese Tiere erhielten nur $^{131}J - T_4$.

Die übrigen 14 Kaninchen erhielten abends $^{131}J - T_4$ in Tracer-Dosis intravenös verabreicht und am nächsten Tag schilddrüsenhormonbindendes Globulin (hTBG) iv. injiziert. Von diesen Tieren bekamen 7 die in Gruppe 2 angegebenen Medikamente. Zwei dieser 7 Tiere wurden einem Langzeitversuch unterzogen.

Gruppe 1: Tiere, die zur Ermittlung eines Dosis - Wirkungskurve nur hTBG appliziert bekamen.

Tier-Nr.	applizierte hTBG Menge/Tier
9	40 mg hTBG
10	30 mg hTBG
11	60 mg hTBG
12	70 mg hTBG
15	80 mg hTBG
16	100 mg hTBG
17	200 mg hTBG

Gruppe 2: Tiere, die außer hTBG zusätzlich Medikamente erhielten

Tier-Nr.	Medikament	applizierte Menge (mg / Tier)	applizierte hTBG Menge/Tier in mg
2	Phenobarbital (Luminal^{R})	200	50
4	Chlorpromazin (Megaphen^{R})	25	50
5	Thiobarbitursäure (Thiogenal^{R})	200	50
6	Phenylbutazon (Butazolidin^{R})	200	50
7	Bromsulfalein (Bromthalein^{R})	300	50

Gruppe 3: Tiere, die bereits vor der hTBG-Gabe über längere Zeit mit Medikamenten vorbehandelt wurden.

Tier-Nr.		applizierte hTBG Menge / Tier
19	Phenylbutazon^{R} (Butazolidin^{R})	50 mg hTBG
20	Bromsulfalein^{R} (Bromthalein^{R})	50 mg hTBG

Gruppe 1: Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4

In dieser Gruppe soll geprüft werden, a) ob eine Beziehung zwischen der erreichten hTBG-Konzentration und dem zeitlichen Erreichen des maximalen Rückstroms von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn besteht und b) ob eine Gesetzmäßigkeit zwischen steigender hTBG-Konzentration und der Größe des maximalem ^{131}J-T_4 Rückstrom feststellbar ist.
Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt.

Gruppe 1.1.: Abb. 3a und 3b und Abb. 4a und 4b zeigen die ^{131}J-T_4-Schwundkurven der Kaninchen 9 und 10. Sie weisen einen ähnlichen Verlauf auf wie die Tiere mit entsprechenden hTBG-Plasmakonzentrationen (5.8 mg bis 15.9 mg / 100 ml, 1.2 bis 4.0 Stunden nach hTBG-Gabe) aus den Untersuchungen von FESSLER. Die Gesamtradioaktivität betrug

15 - 16 Std. nach ^{131} J - T_4 - Injektion 19% der injizierten Dosis, die Präzipitationsradioaktivität ebenfalls 19 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG- Injektion bewirkte einen initial en Steilanstieg der Serumradioaktivität bis zu einem Maximum. Im weiteren Verlauf nähert sich die Rückstromkurve der extrapolierten ^{131} J - T_4 - Schwundkurve asymptotisch. Der maximale Nettoanstieg der Präzipitatradioaktivität belief sich ca. 3.3 h nach hTBG - Injektionen auf 8.1% - 9.0% der injizierten Dosis. Der prozentuale Anteil der präzipitierbaren Radioaktivität schwankte zwischen 72% und 84.8% der Gesamtradioaktivität.

Abb. 3: Rückstrom von ^{131} J - T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 40 mg Thyropexin (h TBG)

Dem 6050 g schweren Tier Nr. 9 wurde 15.2 h nach Injektion von ^{131} J - T_4 40 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer - Injektion 0.366% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum und wurde anhand des Standards errechnet.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG - Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des ^{131} J - T_4-Schwundes

b) Nettorückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131} J - T_4 - Schwundkurve aus Abb. 3a.
Zeit 0 = Zeitpunkt der Injektion von hTBG (Hilfsabszisse in Abb. 3a). % D.I.D. = Prozent der injizierten Dosis.

Abb. 3a

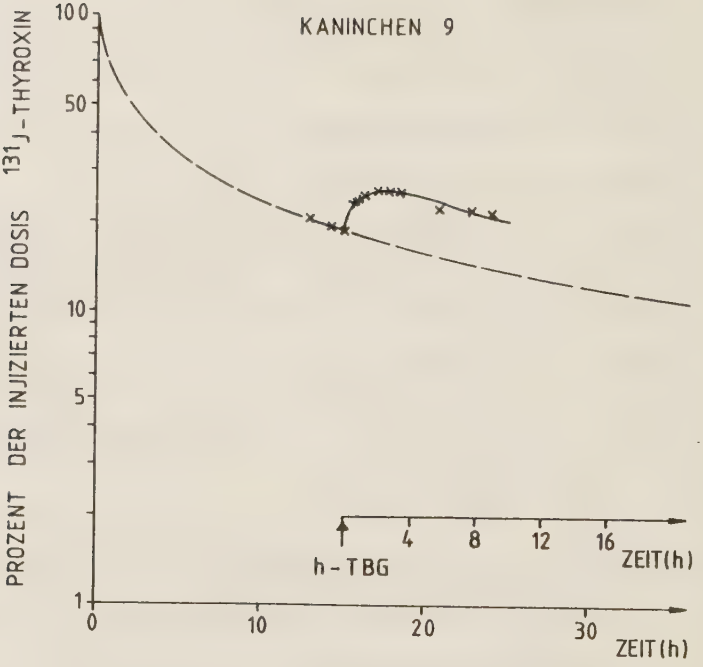

KANINCHEN 9
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS ^{131}J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT(h)
h-TBG
4
8
12
16
ZEIT(h)

Abb.3b

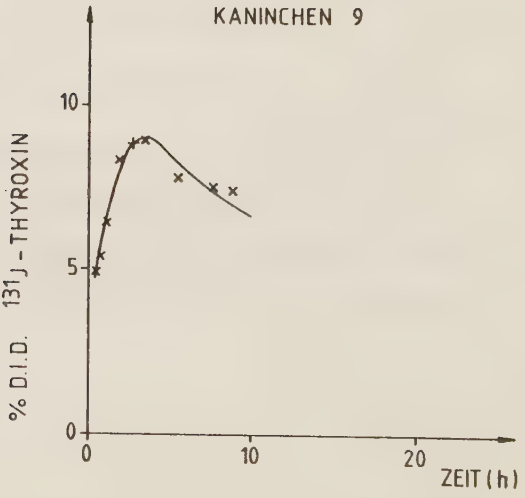

KANINCHEN 9
% D.I.D. ^{131}J-THYROXIN
10
5
0
0
10
20
ZEIT(h)

Abb.4a

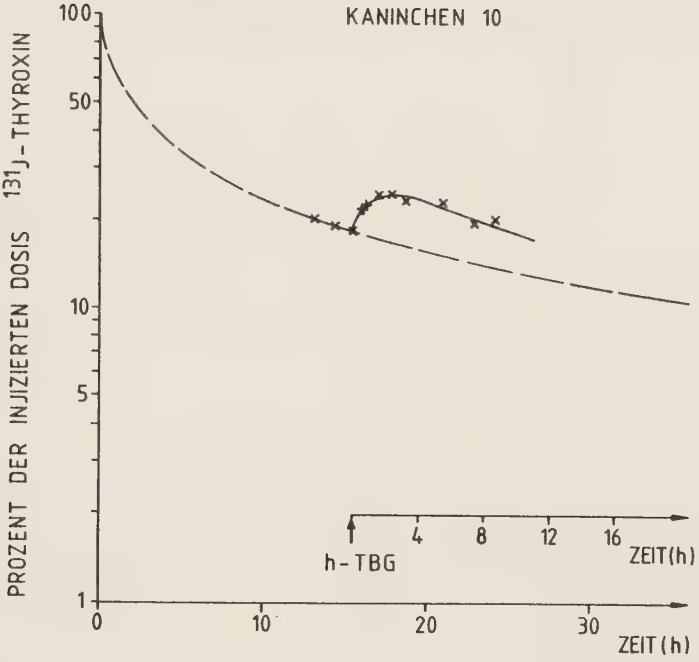

KANINCHEN 10
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS ^{131}J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT (h)
h-TBG
4
8
12
16
ZEIT(h)

Abb.4b

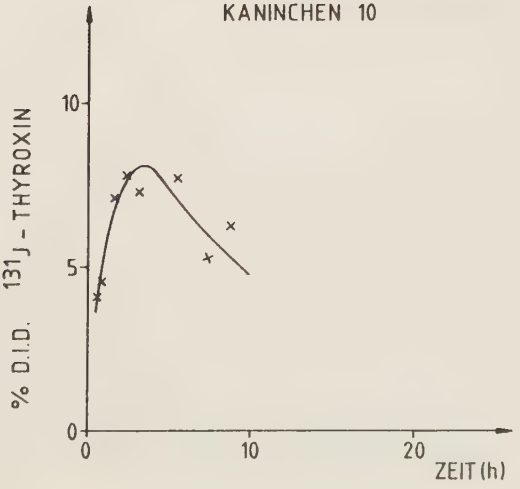

KANINCHEN 10
% D.I.D. ^{131}J-THYROXIN
10
5
0
0
10
20
ZEIT (h)

Abb. 4: Rückstrom des $^{131}J - T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 30 mg Thyropexin (hTBG)

Dem 6250 g schweren Tier Nr. 10 wurde 15.5 h nach Injektion von $^{131}J - T_4$ 30 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.220% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer - Injektion.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG - Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des $^{131}J - T_4$ -Schwundes.

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J - T_4$ - Schwundkurve aus Abb. 4a. Zeit 0 = Zeitp. der hTBG-Injekt.(Hilfsabsz. in Abb.4a).%D.I.D.= Proz.d.injiz.Dosis

Gruppe 1.2.: Die Kurven in Abb. 5a und Abb. 5b und Abb. 6a und 6b (Kan. 11 und 12) weisen, wahrscheinlich bedingt durch den geringen Unterschied in der applizierten hTBG - Menge (60 und 70 mg), alle eine ähnliche Form auf. Bei Abb. 5b und bei Abb. 6b ist besonders die langgestreckte Kurvenform auffällig, die durch den späten maximalen Nettoanstieg der Präzipitatradioaktivität entsteht. Die Gesamtradioaktivität betrug 14 - 15.4 h nach $^{131}J - T_4$ - Injektion 13.7% - 18.8% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität ebenfalls 13.7% - 18.8% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG- Injektion bewirkt den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität bis zum Maximum. Im weiteren Verlauf nähert sich die Rückstromkurve der extrapolierten $^{131}J - T_4$ - Schwundkurve asymptotisch. Der maximale Nettoanstieg der Präzipitatradioaktivität belief sich auf 7.8% und 9.4% der injizierten Dosis 7.7 und 9.1 Stunden nach hTBG - Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 73% und 86.7%.

Abb.5a

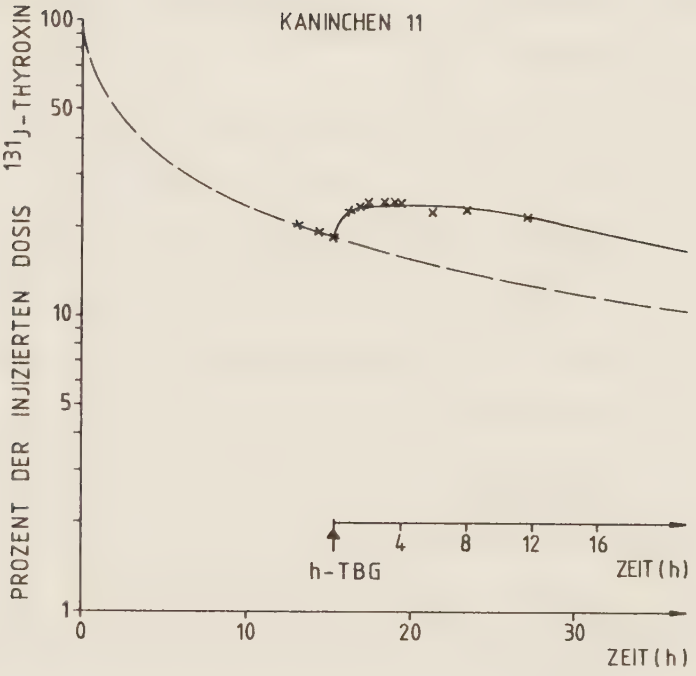

KANINCHEN 11
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS ^{131}J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT (h)
1
4
8
12
16
h-TBG
ZEIT (h)

Abb.5b

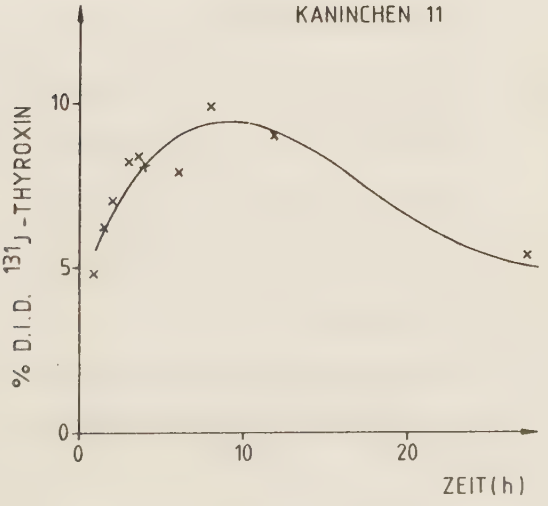

KANINCHEN 11
% D.I.D. ^{131}J-THYROXIN
10
5
0
0
10
20
ZEIT (h)

Abb. 5 Rückstrom von $^{131}J - T_4$ in die Blutbahn nach Injekton von 60 mg Thyropexin (hTBG)

Dem 5310 g schweren Tier Nr. 11 wurde 15.34 h nach Injektion von $^{131}J - T_4$ 60 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.260% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer - Injektion.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG - Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des $^{131}J - T_4$- Schwundes.

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J - T_4$ - Schwundkurve aus Abb. 5a.

Abb. 6 Rückstrom von $^{131}J - T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 70 mg Thyropexin (hTBG)

Dem 5750 g schweren Tier Nr. 12 wurde 16.1 h nach Injektion von $^{131}J - T_4$ 70 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum zur Zeit t = 0.16 h wurde wegen paravenöser Injektion nicht ermittelt, sondern willkürlich geschätzt.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG - Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des $^{131}J - T_4$ - Schwundes.

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J - T_4$ - Schwundkurve aus Abb. 6a.

Abb.6a

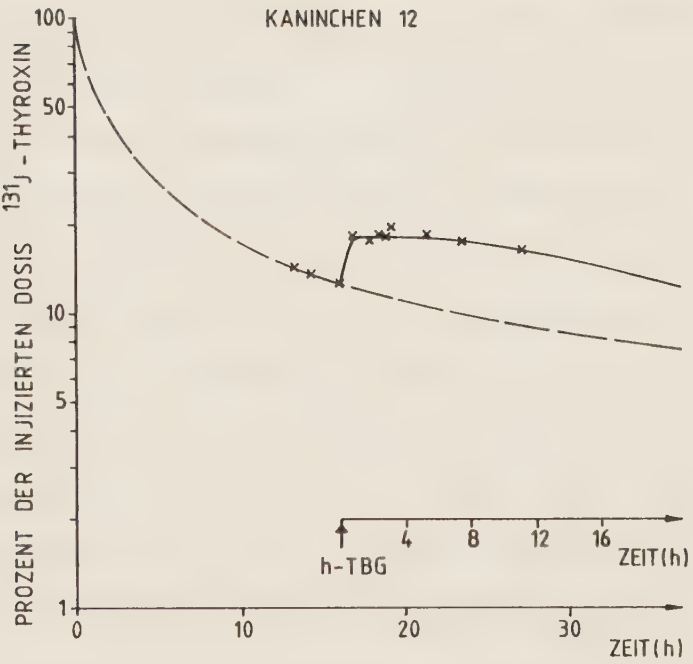
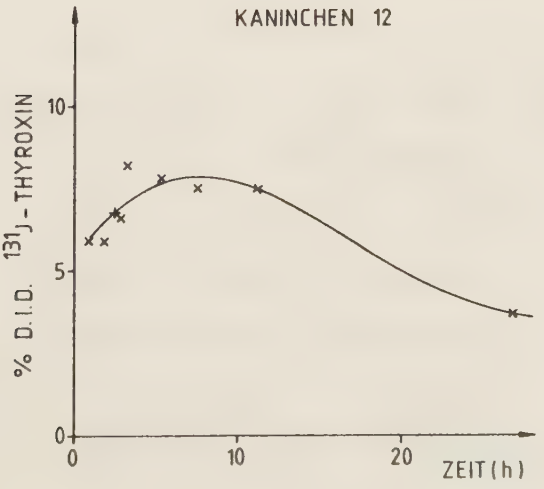

KANINCHEN 12
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS ^{131}J - THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT(h)
h-TBG
4
8
12
16
ZEIT(h)

Abb.6b


KANINCHEN 12
% D.I.D. ^{131}J - THYROXIN
10
5
0
0
10
20
ZEIT(h)

Gruppe 1.3.: Die Kurven in Abb. 7a und Abb. 8a und 8b (Kan. 15 und 16) weichen stark von den vorhergehenden Kurven ab. Untereinander sind sie jedoch in einer Untergruppe zusammenfaßbar. Auffälligist besonders der hohe Anstieg des maximalen Nettorückstroms zu einem extrem frühen Zeitpunkt, so daß für die graphische Darstellung ein anderer Maßstab gewählt werden mußte. Auffällig ist auch der rasche Abfall des radioaktiv markierten Thyroxins in der Blutbahn nach Erreichen des Maximums. Die Gesamtradioaktivität betrug 15.5 - 16.7 Stunden nach ^{131} J - T_4 - Injektion 17.6% - 24.8% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität 16.6% - 26.3% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die Injektion des hTBG bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität bis zu einem Maximum. Im weiteren Verlauf nähert sich die Rückstromkurve der extrapolierten ^{131} J - T_4 - Schwundkurve rasch asymptotisch. Der maximale Nettoanstieg der Präzipitatradioaktivität belief sich auf 28.6% und 50.6% der injizierten Dosis, 1.3 und 3.6 h nach hTBG - Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 42.0% und 85.2%.

Abb.7: Rückstrom von ^{131} J - T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 80 mg Thyropexin (hTBG)

Dem 3600 g schweren Tier Nr. 15 wurde 16.76 h nach Injektion von ^{131} J - T_4 80 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.616% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer - Injektion.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG - Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des ^{131} J - T_4 - Schwundes.

Abb.7a

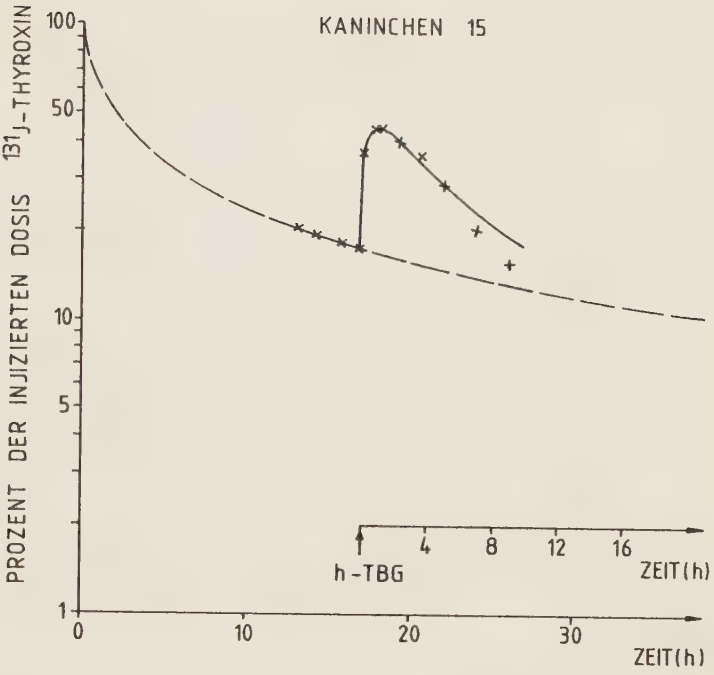
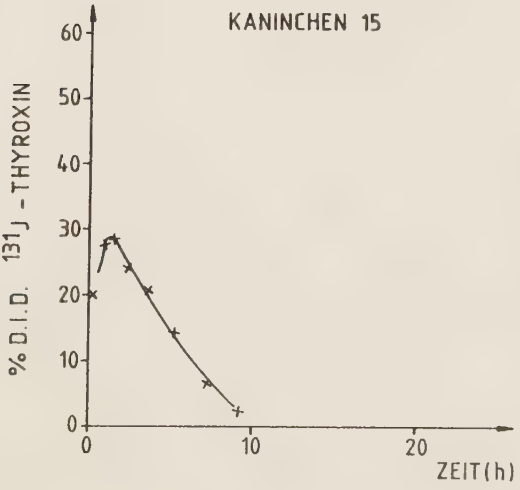

KANINCHEN 15
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS ^{131}J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT(h)
h-TBG
1
4
8
12
16
ZEIT(h)

Abb.7b


KANINCHEN 15
% D.I.D. ^{131}J-THYROXIN
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
ZEIT(h)

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J - T_4$ - Schwundkurve aus Abb. 7a.

Abb.8: Rückstrom von $^{131}J - T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 100 mg Thyropexin (h TBG)

Dem 4200 g schweren Tier Nr. 16 wurde 15.51 h nach Injektion von $^{131}J - T_4$ 100 mg hTBG gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.602% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer - Injektion.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG - Injektion. -----= extrapolierter Verlauf des $^{131}J - T_4$ - Schwundes

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J - T_4$ - Schwundkurve aus Abb. 8a.

Abb.8a

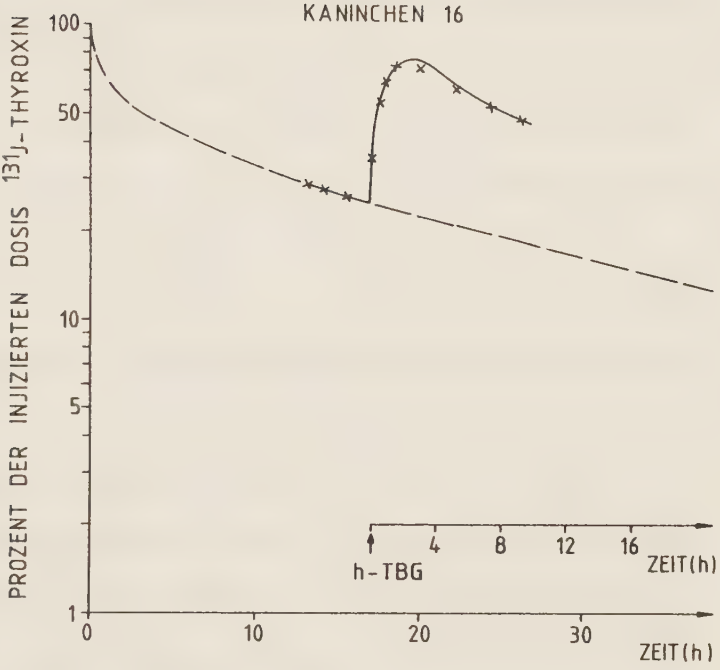
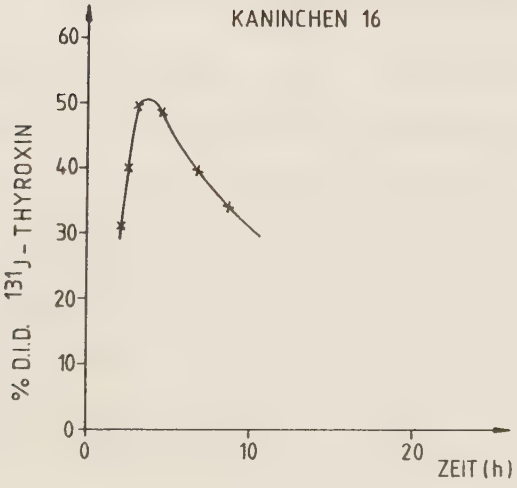

KANINCHEN 16
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS ^{131}J-THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT(h)
h-TBG
4
8
12
16
ZEIT(h)

Abb.8b


KANINCHEN 16
% D.I.D. ^{131}J-THYROXIN
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
ZEIT(h)

Die Meßwerte von Kaninchen 17, dem 200 mg hTBG appliziert wurde, ergaben ein Schwundkurve, die erheblich vom bislang beobachteten Kurventyp abwich. Sie wurden daher rechnerisch nicht verwertet. Da hTBG nur in begrenzter Menge zur Verfügung stand, wurde auf eine Wiederholung dieses Versuches verzichtet.

Thyroxin - Gehalt des hTBG

Die verwendeten hTBG - Chargen enthielten 1.5 mg T_4 pro Gramm Protein (73.7 µg T_4 in 50 mg hTBG).
Unter der Voraussetzung, daß 1 hTBG - Molekül 0.7 bis maximal 2 Mol T_4 bindet (STERLING et al., 1971), standen somit nur höchstens 89% der hTBG- Moleküle für eine eventuelle zusätzliche Thyroxin - Ankopplung zur Verfügung. Damit ergab sich durch Korrektur um den Faktor 0.89 eine biologisch potentiell wirksame hTBG - Menge sowie der daraus errechnete potentiell wirksame hTBG - Plasmaspiegel (Tabelle 2, S. 59).

hTBG - Schwund aus dem Blut nach Injektion

hTBG schwindet vom Zeitpunkt der Injektion an aus dem Blut. Dies zeigt ein Versuch, bei dem ein Kaninchen nur ^{125}J - hTBG injiziert bekam (Dr. Wahl, pers. Mitteilung).
Die Maxima des Rückstroms radioaktiv markierten Thyroxins aus dem Gewebe in die Blutbahn stellten sich zwischen 1.3 und 9.1 Stunden nach hTBG - Gabe ein, in einem Zeitraum also, in dem nur noch ein Teil der injizierten hTBG - Menge in der Blutbahn wirksam werden konnte.

Gruppe 2: Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) und einmaliger Medikamentengabe auf den Rückstrom von $^{131}J - T_4$

Ähnlich wie bei den bisherigen Versuchen erfolgte abends die Injektion radioaktiv markierten Thyroxins und am nächsten Morgen die intravenöse Applikation von nunmehr je 50 mg Thyropexin (hTBG) pro Tier. Zu wechselnden Zeitpunkten wurden nun zusätzlich verschiedene Medikamente (s.S.23, Gr.2), verabreicht.

1974 wiesen KALLEE u. WAHL in in-vitro-Versuchen nach, daß bestimmte Medikamente die Bindung von Schilddrüsenhormonen sowohl an den Plasmaproteinen als auch an zellulären Proteinen in unterschiedlichem Maße abschwächen oder erhöhen können. Werden diese Beobachtungen auf in-vivo-Verhältnisse übertragen, so steht zu erwarten, daß diese Medikamente auch den TBG- induzierten T_4 - Rückstrom beeinträchtigen können. In den in-vitro-Versuchen, denen Adsorptionsverteilungsgewichte zwischen Serumproteinen oder löslichen Zytoplasmaproteinen einerseits und festen Mitochondrienproteinen andererseits zu Grunde lagen, verdrängte Chlorpromazin (Megaphen ^{R}) radioaktive Schilddrüsenhormone aus den löslichen Serum- oder Zell- Proteinen an die Mitochondrien. Bei anderen Medikamenten zeigte sich sogar ein gegenteiliger Effekt.

Entgegengesetzt wie Chlorpromazin wirken Substanzen wie Bromsulfalein (Bromthalein^{R}), Phenylbutazon (Butazolidin^{R}), Phenobarbital (Luminal^{R}) und N-methylierte Barbiturate und Thiobarbiturate (Thiogenal^{R}). Diese Medikamente bewirken in vitro somit eine Desorption der Schilddrüsenhormone aus der Bindung an Mitochondrien.

Für die graphischen Darstellungen wurde als Standardkurve für den Nettorückstrom bei zusätzlicher Medikamentengabe die Abbildung 2 herangezogen.

Die punktierten Kurven in Abbildung 9a bis 12a, Abbildung 13b und 14b entsprechen dem Rückstrom, wenn nur hTBG allein appliziert worden wäre (vgl. 2.12). Sie wurden ermittelt, indem auf die Eichkurve die Werte der Vergleichskurve zu den entsprechenden Zeitpunkten addiert wurden.

Gruppe 2.1.:

Die Ergebnisse von Kaninchen Nr. 2, das neben hTBG Phenobarbital (Luminal^{R}) injiziert bekam, wurde nicht ausgewertet, da sich ein Fehler bei der Injektion von hTBG herausstellte und die tatsächlich applizierte hTBG-Menge nicht mehr genau ermittelt werden konnte.

Abb. 9 zeigt die Ergebnisse von Tier Nr. 4, das als Medikament Chlorpromazin (Megaphen^{R}) in einer Dosis von 25 mg appliziert bekam. Danach fällt, bezogen auf die Standardkurve (vgl. 2.12), ein verstärkter Rückgang des Nettorückstroms in die Blutbahn auf. Dies kann bedeuten, daß das ^{131}J-T_4 nach Chlorpromazin-Injektion stärker im Gewebe gebunden bleibt. Die Gesamtradioaktivität betrug 15 Stunden nach ^{131}J-T_4-Injektion 18.8% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG-Injektion bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität. Der maximale Nettoanstieg belief sich auf 9.6% der injizierten Dosis, 5 Stunden nach hTBG-Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 85.6% und 91.1%.

Abb.9a

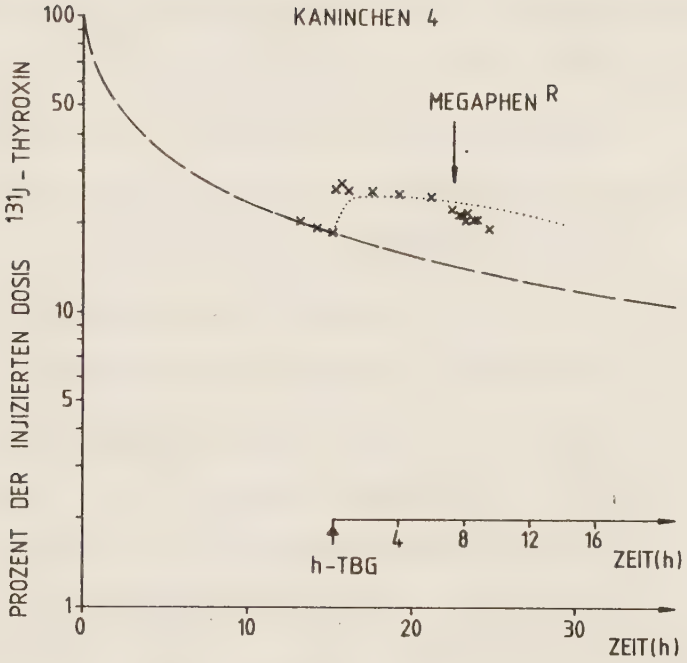

KANINCHEN 4
MEGAPHEN R
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS 131J - THYROXIN
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT(h)
h-TBG
4
8
12
16
ZEIT(h)

Abb.9b

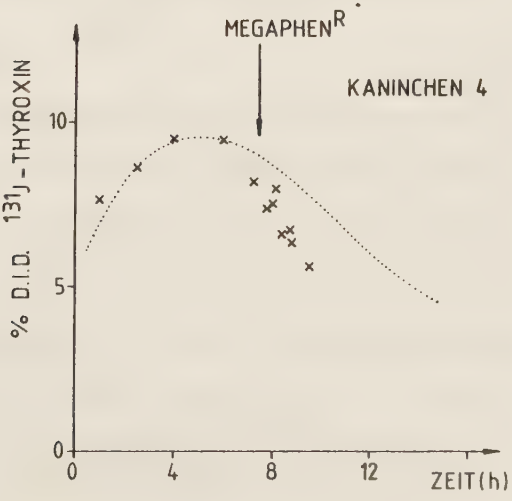

MEGAPHEN R
KANINCHEN 4
% D.I.D. 131J - THYROXIN
10
5
0
0
4
8
12
ZEIT(h)

Abb. 9: Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG) und 25 mg Chlorpromazin (Megaphen^R)

Dem 6070 g schweren Tier Nr. 4 wurde 15.1 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 50 mg hTBG und 7.3 h nach Injektion von hTBG 25 mg Chlorpromazin (Megaphen^R) gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum der ersten Probe konnte wegen paravenöser Injektion nicht ermittelt werden. ↓ = Zeitpunkt der Medikamentengabe.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion und ihr beschleunigter Abfall gegenüber der Standardkurve (= .....) nach Chlorpromazingabe.
----- = extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes.

b) Nettorückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. 9a.
..... = Standardkurve (siehe Abb. 2)

Gruppe 2.2.:

Abb. 10, Tier Nr. 5. Nach Gabe von N-methyliertem Thiobarbiturat (Thiogenal^R) läßt sich keine auffällige Wirkung erkennen. Die Abweichungen von der Standardkurve sind wahrscheinlich auf Streuung durch äußere Faktoren zurückzuführen. Die Gesamtradioaktivität betrug 15 Stunden nach ^{131}J-T_4-Injektionen 18.7% der injizierten Dosis; die Präzipitatradioaktivität ebenfalls 18.7% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG-Injektion bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumaktivität. Der maximale Nettoanstieg, der Serumradioaktivität, extrapoliert anhand der Dosis-Wirkungs-Beziehung, läßt sich

auf ca. 9.5% festlegen und liegt extrapoliert anhand der Dosis-Zeit-Beziehung ca. 7 h nach hTBG-Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 83.3% und 88.6%.

Abb. 10: Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG) und 200 mg N-methyliertem Thiobarbiturat (Thiogenal^R)

Dem 5220 g schweren Tier Nr. 5 wurde 15.17 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 50 mg hTBG und 2.85 h nach Injektion von hTBG 200 mg Thiogenal^R gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.305% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.18 h nach Tracer-Injektion.

↓ = Zeitpunkt der Medikamentengabe.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion.

..... = Standardkurve, ----- = extrapolierter Verlauf des $^{131}J\text{-}T\text{-}_4$Schwundes (Eichkurve).

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der $^{131}J\text{-}T_4$-Schwundkurve aus Abb. 10a.

..... = Standardkurve entsprechend Abb. 2

Abb.10a

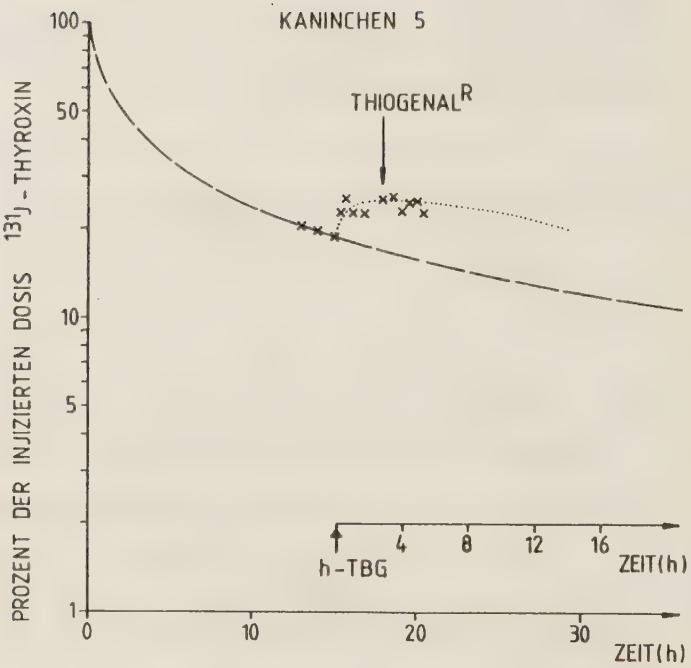
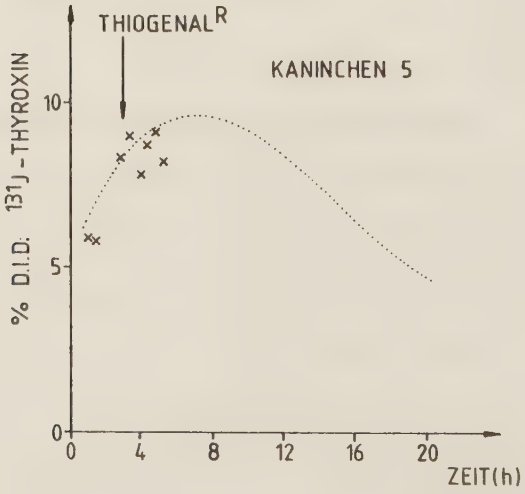


Abb.10b



Gruppe 2.3.:

Abb. 11, Tier Nr. 6, das 200 mg Phenylbutation erhielt.
Beim Betrachten der Meßergebnisse scheint nach Gabe von Phenylbutazon (Butazolidin^{R}) keine Wirkung gegenüber den vorhergehenden Meßwerten feststellbar. Die Meßwerte erreichen auch vor Medikamentengabe nicht die Höhe der Standardkurve und können daher für eine aussagefähige Beurteilung nicht herangezogen werden. Die Gesamtradioaktivität und Präzipitatradioaktivität der injizierten präzipitierbaren Aktivität betrug 15 h nach ^{131}J-T_4-Injektion 18.9% der injizierten Dosis. Die hTBG-Injektion bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität. Der maximale Nettoanstieg, extrapoliert anhand der Dosis-Wirkungs-Beziehung, läßt sich auf ca. 10% festlegen und wird extrapoliert anhand der Dosis-Zeit-Beziehung ca. 7 h nach hTBG-Injektion erreicht. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität war wegen der erheblichen Diskrepanz zwischen Gesamtradioaktivität und präzipitierbarer Radioaktivität sehr niedrig und dürfte auf einen systematischen Meßfehler zurückzuführen sein, zumal sich die Werte vor und nach Medikamentengabe nicht sicher unterscheiden.

Abb. 11: Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG) und 200 mg Phenylbutazon (Butazolidin^{R})

Dem 4160 g schweren Tier Nr. 6 wurde 15.01 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 50 mg hTBG und 2.92 h nach Injektion von hTBG 200 mg Phenylbutazon(Butazolidin^{R}) gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum der ersten Probe konnte wegen eines Meßfehlers nicht ermittelt werden. ↓ = Zeitpunkt der Medikamentengabe.

Abb.11a

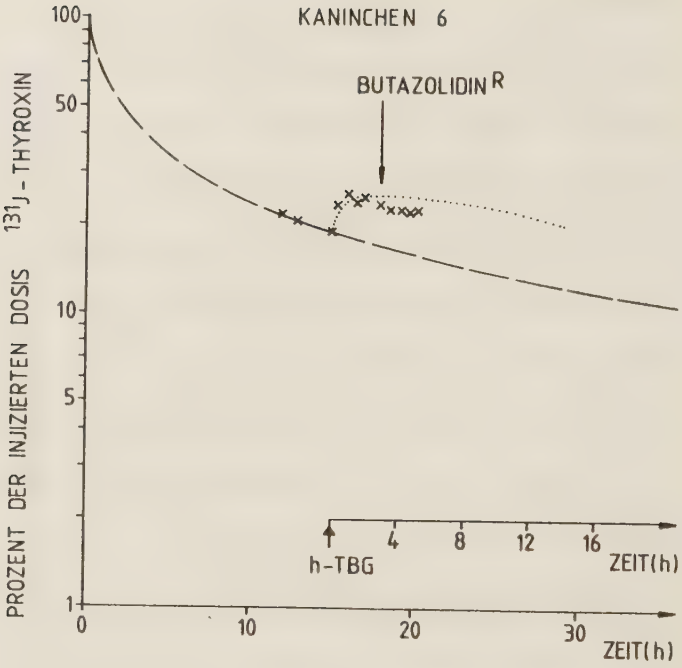
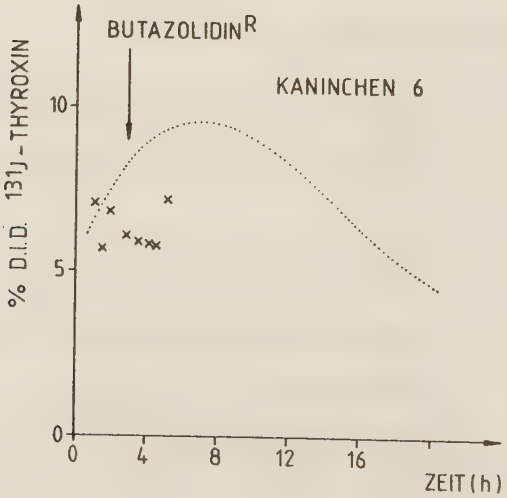


Abb.11b



a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion.

..... = Standardkurve, ----- = extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes.

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. 11a.

..... = Standardkurve entsprechend Abb. 2.

Gruppe 2.4.:

Abb. 12, Tier Nr. 7. Nach Gabe von Bromsulfalein (Bromthalein^R) fällt gegenüber der Standardkurve ein Ansteigen des Nettorückstroms in die Blutbahn auf. Die Meßwerte vor Medikamentengabe liegen unterhalb der Standardkurve, steigen danach jedoch über deren Niveau hinaus. Dies deckt sich mit den in-vitro Versuchen von KALLEE und WAHL, die eine verstärkte Desorption von Schilddrüsenhormonen aus Mitochondrien unter Bromsulfalein fanden.

Die Gesamtradioaktivität betrug 14.41 h nach ^{131}J-T_4-Injektion 15.7% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität 16.3% der injizierten präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG-Injektion bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität. Der maximale Nettoanstieg, extrapoliert anhand der Dosis-Wirkungs-Beziehung, läßt sich auf 8.0% festlegen und wird extrapoliert anhand der Dosis-Zeit-Beziehung ca 4 h nach hTBG-Injektion erreicht. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 83.5% und 93.2%.

Abb. 12: Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG) und 300 mg Bromsulfalein (Bromthalein^R)

Dem 6090 g schweren Tier Nr. 7 wurde 14.42 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 50 mg hTBG und 3.26 h nach Injektion von hTBG 300 mg Bromsulfalein (Bromthalein^R) gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.222% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer-Injektion. ↓ = Zeitpunkt der Medikamentengabe.

a) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion.

..... = Standardkurve, ----- = extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes.

b) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. 12a.

..... = Standardkurve entsprechend Abb. 2 .

Gruppe 3: Einfluß von Human-Thyropexin (hTBG) und Medikamentengabe im Langzeitversuch auf den Rückstrom von ^{131}J-T_4

Bei Tier Nr. 19 erfolgte abends je eine Injektion von 180 mg Phenylbutazon (Butazolidin^R) während insgesamt 6 Tagen. Am 7. Abend wurden 360 mg Phenylbutazon und radioaktiv markiertes Thyroxin und am 8. Tag 2 mal 360 mg Phenylbutazon (14.58 h und 17.75 h nach Tracer-Injektion) und 50 mg Thyropexin (hTBG) injiziert.
Phenylbutazon findet als Antiphlogistikum vielfache Anwendung. Aus in-vitro Versuchen ist bekannt, daß es im Serum Schilddrüsenhormone

Abb.12a

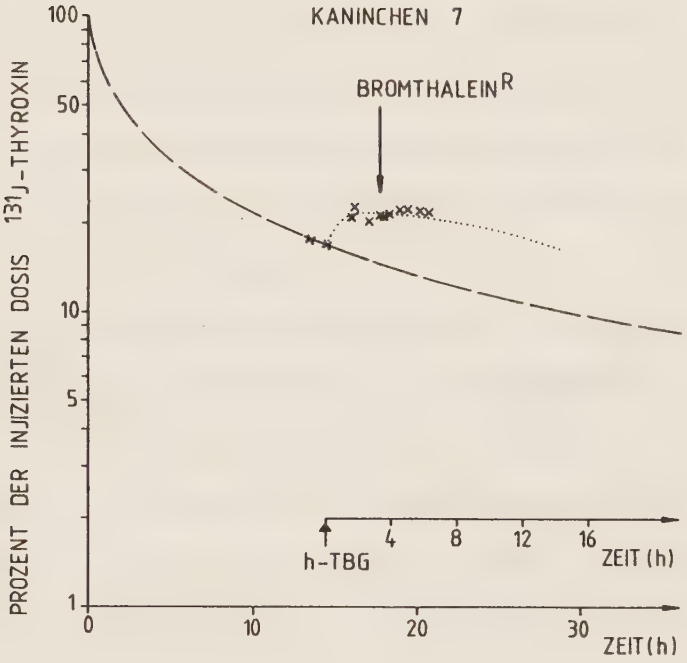
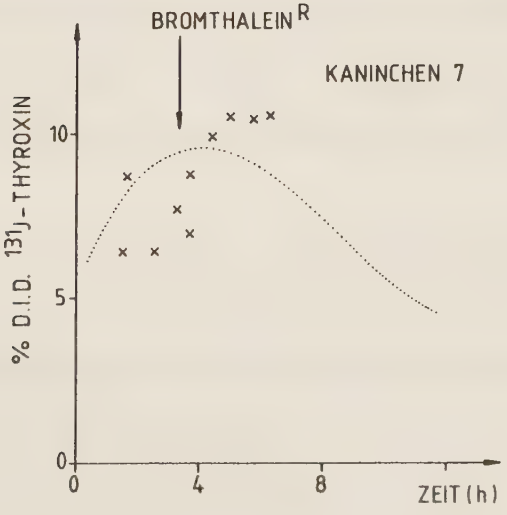


Abb.12b



aus ihrer Bindung an hTBG verdrängen kann. Es soll nun hier geprüft werden,welche Wechselwirkung zwischen Phenylbutazon und dem injizierten hTBG in-vivo feststellbar ist. Um hohe und möglichst konstante Serum- und Gewebs-Spiegel an Phenylbutazon zu erzielen, wurde es in einem Langzeitversuch den Tieren wie o.a. mehrfach appliziert.

Bei Tier Nr. 20 wurden abends Injektionen von je 100 mg Bromsulfalein (Bromthalein^{R}) für insgesamt 6 Tage durchgeführt. Am 7. Abend wurden 200 mg Bromsulfalein und radioaktives markiertes Thyroxin und am 8. Tag 2 mal 200 mg Bromsulfalein (15.50 h und 19.13 h nach Tracer-Injektion) und 50 mg Thyropexin (hTBG) gegeben.
Mittels Bromsulfalein (Bromthalein^{R}) werden in der Klinik Leberfunktionsprüfungen durchgeführt. Es beeinträchtigt ebenfalls die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone. Daraus resultiert eine ähnliche Fragestellung wie für Phenylbutazon.

Die Versuchsanordnung bei dieser Versuchsreihe war ansonsten dieselbe, wie bei den früher beschriebenen Experimenten. Bei den graphischen Darstellungen wurde zusätzlich die 8-tägige Vorbehandlung mit den Medikamenten mit aufgeführt (Abb. 13a, 14a).

Gruppe 3.1.:

In Abb. 13 sind die Ergebnisse von Tier Nr. 19 graphisch dargestellt. Es scheint den Kurven zufolge nach Gabe von Phenylbutazon (Butazolidin^{R}) gegenüber der Standardkurve eher eine Verminderung des Rückstroms von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn zu erfolgen,vermutlich infolge Verdrängung von T_4 aus den Serumproteinen. Die Gesamtradioaktivität und die Präzipitatradioaktivität der injizierten präzipitierbaren Aktivität betrug 14.25 h nach ^{131}J-T_4-Injektion 17.9%.

der injizierten Dosis. Die hTBG-Injektion bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität. Der maximale Nettoanstieg, extrapoliert anhand der Dosis-Wirkungs-Beziehung, läßt sich auf ca. 9% festlegen und wird extrapoliert anhand der Dosis-Zeit-Beziehung ca. 5.5 h nach hTBG-Injektion erreicht. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 77.2% und 85.7%.

Abb. 13: Rückstrom von ^{131}J-T_4 in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG) und 360 mg Phenylbutazon (Butazolidin^R) nach vorangehender Langzeitbehandlung mit diesem Medikament

Das 4400 g schwere Tier Nr. 19 wurde mit Phenylbutazon 180 mg/d 6 Tage lang vorbehandelt (Abb. a).
Im eigentlichen Versuch wurde 14.06 h nach Injektion von ^{131}J-T_4 50 mg hTBG und 2.01 h nach Injektion von hTBG 360 mg = 1.8 ml Phenylbutazon (Butazolidin^R) gespritzt.
Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.180% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer-Injektion. ↓ = Zeitpunkt der Medikamentengabe.

b) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion.
..... = Standardkurve, ----- = extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes.

c) Nettorückstrom
Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. 13 b.
..... = Standardkurve entsprechend Abb. 2.

Abb. 13a

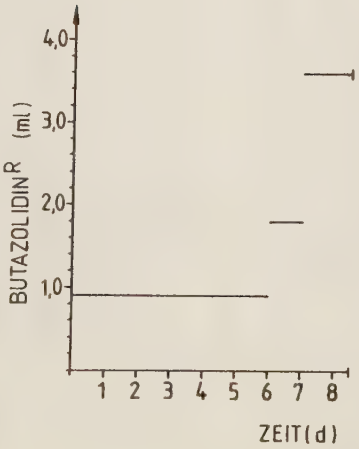


Abb. 13b

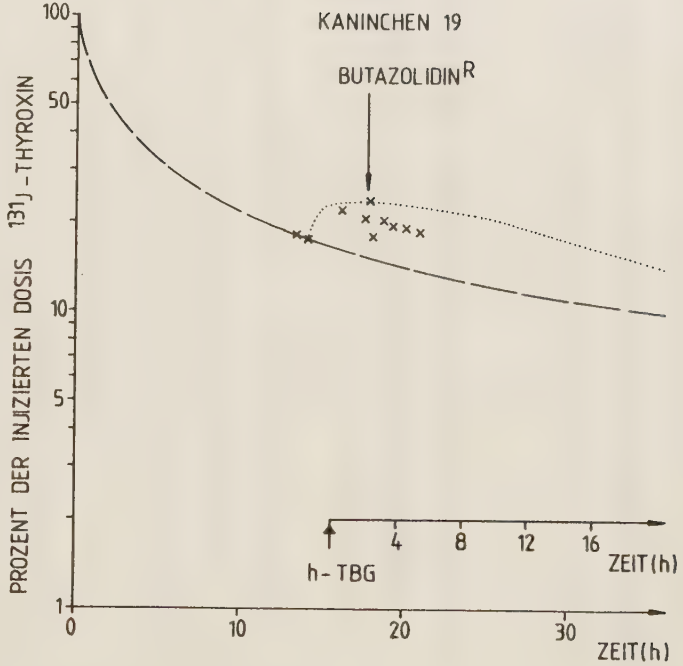
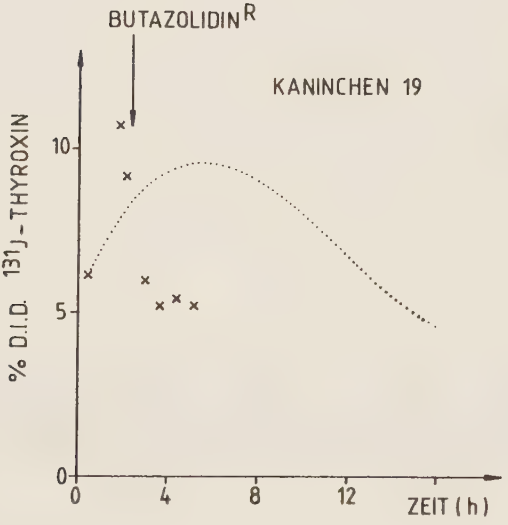


Abb.13c


BUTAZOLIDIN R
KANINCHEN 19
% D.I.D. 131J-THYROXIN
10
5
0
0
4
8
12
ZEIT (h)

Gruppe 3.2.:

In Abb. 14 sind die Ergebnisse von Tier Nr. 20 dargestellt. Nach Gabe von Bromsulfalein (Bromthalein^{R}) fällt, ähnlich wie bei Tier 7 (vgl. Abb. 12a,b) gegenüber der Standardkurve ein verstärktes Ansteigen des Rückstroms von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Medikamentengabe auf. Der Anstieg ist jedoch hier ausgeprägter als bei Tier Nr. 7. Die Gesamtradioaktivität betrug 14.25 h nach $^{131}J\text{-}T_4$-Injektion 15.5% der injizierten Dosis, die Präzipitatradioaktivität 18% der präzipitierbaren Aktivität. Die hTBG-Injektion bewirkte den initialen Steilanstieg der Serumradioaktivität. Der maximale Nettoanstieg extrapoliert anhand der Dosis-Wirkungs-Beziehung läßt sich auf 9.0% festlegen und liegt extrapoliert anhand der Dosis-Zeit-Beziehung ca 5.5 h nach hTBG-Injektion. Die prozentuale präzipitierbare Radioaktivität schwankte zwischen 77.2% und 85.7%.

Abb. 14: Rückstrom von $^{131}J\text{-}T_4$ in die Blutbahn nach Injektion von 50 mg Thyropexin (hTBG) und 200 mg Bromsulfalein (Bromthalein^{R}) nach vorangehender Langzeitbehandlung mit dieser Substanz

Das 4660 g schwere Tier Nr. 20 wurde mit Bromsulfalein (Abb. a) vorbehandelt. Im eigentlichen Versuch wurde 15.50 h nach Injektion von $^{131}J\text{-}T_4$ 50 mg hTBG und 4.89 h nach Injektion von hTBG 200 mg = 4 ml Bromsulfalein (Bromthalein^{R}) gespritzt. Die präzipitierte Radioaktivität betrug 0.237% der injizierten präzipitierbaren Aktivität/ml Serum in der ersten Probe 0.16 h nach Tracer-Injektion.

↓ = Zeitpunkt der Medikamentengabe.

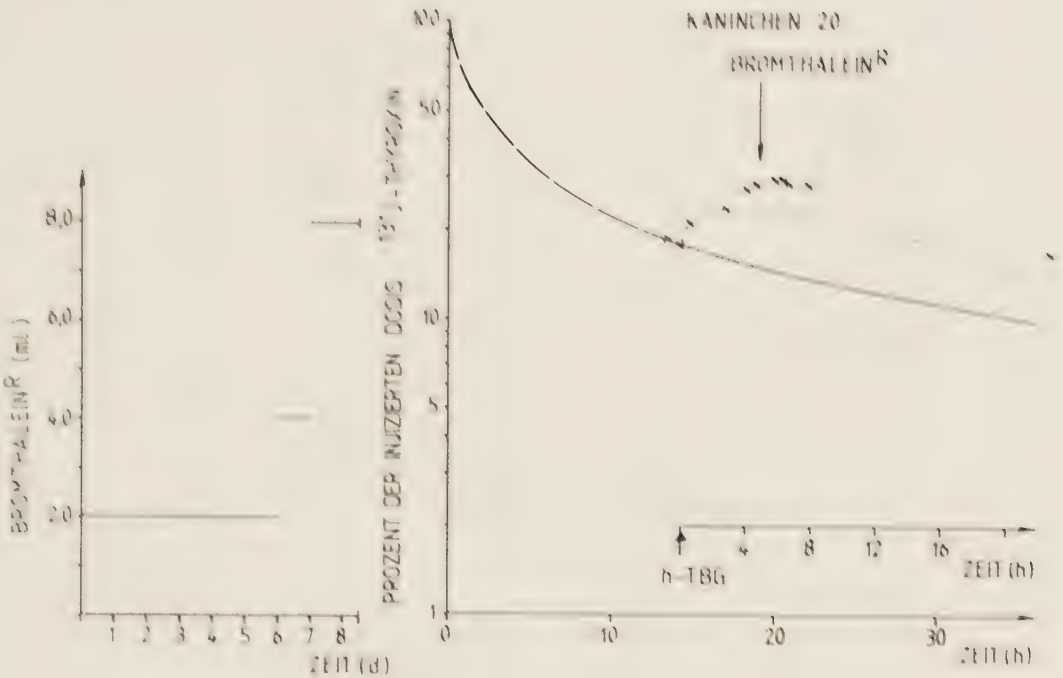
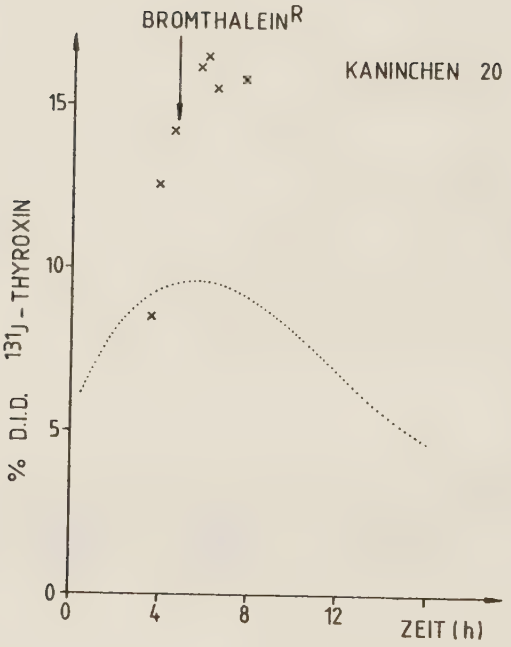

KANINCHEN 20
BROMTHALEIN®
PROZENT DER INJIZIERTEN DOSIS
100
50
10
5
1
0
10
20
30
ZEIT (h)
h-TBG
4
8
12
16
ZEIT (h)
8,0
6,0
4,0
2,0
1
2
3
4
5
6
7
8
ZEIT (d)

Abb.14c


BROMTHALEIN^R
KANINCHEN 20
% D.I.D. ^{131}J-THYROXIN
15
10
5
0
0
4
8
12
ZEIT (h)

b) Anstieg der Präzipitatradioaktivität im Serum nach hTBG-Injektion.

..... = Standardkurve, ----- = extrapolierter Verlauf des ^{131}J-T_4-Schwundes.

c) Nettorückstrom

Präzipitatradioaktivität nach Subtraktion des extrapolierten Verlaufs der ^{131}J-T_4-Schwundkurve aus Abb. 14 b.

..... = Standardkurve entsprechend Abb. 2 .

Abb. 15 : Dosis - Wirkungs - Beziehung

Maximum des ^{131}J - T_4-Rückstroms in % des gegebenen ^{131}J - T_4 bezogen auf die Plasmakonzentration des verabreichten hTBG's.

Abb. 16 : Dosis - Zeit - Beziehung

Zeit in Stunden, zu der das Maximum des ^{131}J - T_4-Rückstroms gegeben ist, bezogen auf die Plasmakonzentration des verabreichten hTBG's.

Abb. 15

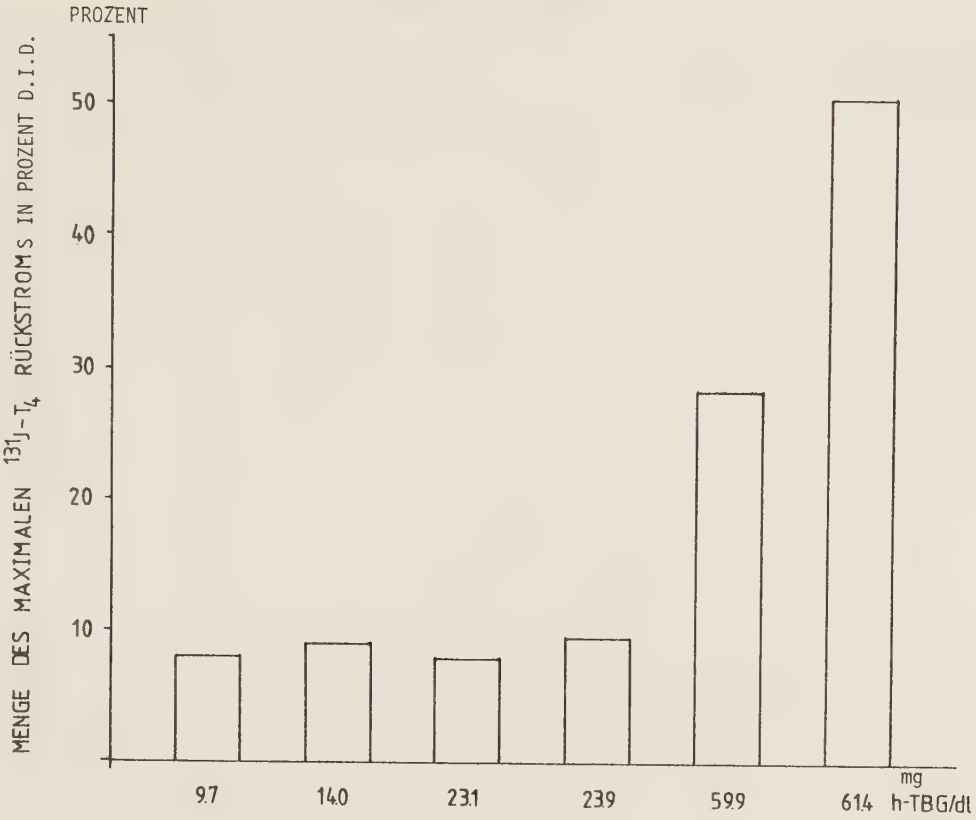
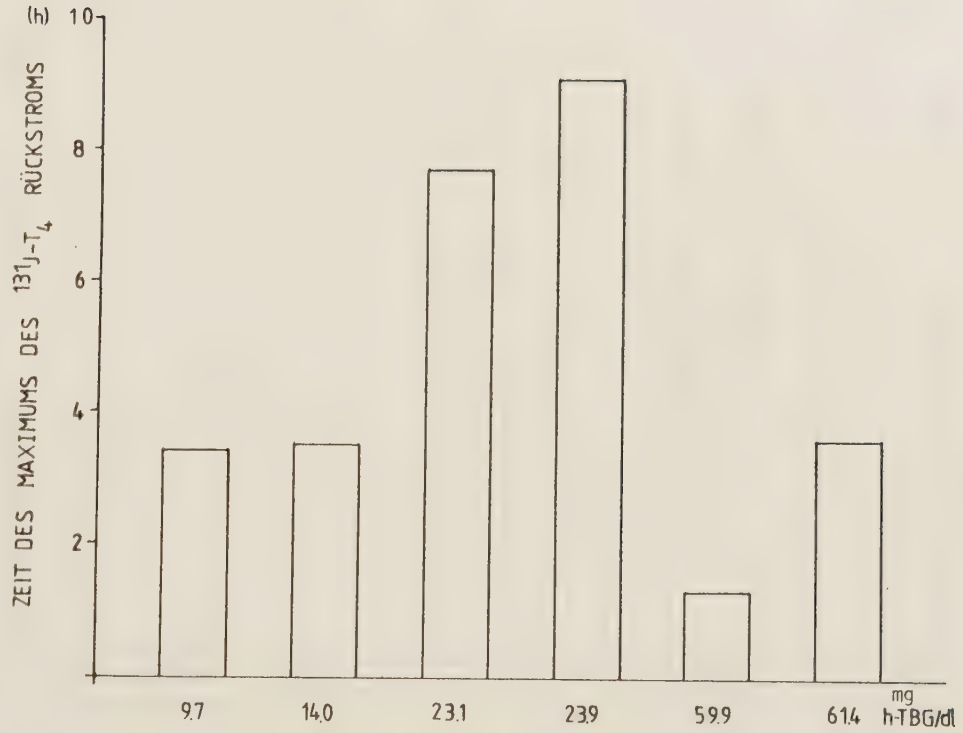

PROZENT
MENGE DES MAXIMALEN ^{131}J-T_4 RÜCKSTROMS IN PROZENT D.I.D.
50
40
30
20
10
9.7
14.0
23.1
23.9
59.9
61.4
mg
h-TBG/dl

Abb. 16


(h)
10
8
6
4
2
ZEIT DES MAXIMUMS DES ^{131}J-T_4 RÜCKSTROMS
9.7
14.0
23.1
23.9
59.9
61.4
mg
h-TBG/dl

T A B E L L E 2 (präzipitierte Proben)

Gruppe 1: Protein(hTBG) - Gabe

Tier (Nr.)	Plasma-volumen (ml)	Verteilung des markierten T_4 nach 15 - 16 Stunden: im Plasma (% d.i.D.) (a)	extravasal (% d.i.D.) (100-a)	gegebene Protein-Menge: total (mg)	korrigiert* (mg)	Plasma-konz.** (mg/dl)	Maximum des ^{131}J - T_4-Rückstroms nach Gabe des Bindungsproteins: Zeit (Std)	Menge (% des gegebenen T_4)	Menge (% des abgeströmten T_4)
9	254.7	18.8	81.2	40	35.6	14.0	3.5	9.0	11.0
10	276.4	18.5	81.5	30	26.7	9.7	3.4	8.1	9.3
11	223.4	18.8	81.2	60	53.4	23.9	9.1	9.4	11.2
12	270.0	12.8	87.2	70	62.3	23.1	7.7	7.8	9.5
15	118.8	17.6	82.4	80	71.2	59.9	1.3	28.6	34.7
16	145.0	26.3	73.7	100	89.0	61.4	3.6	50.6	68.7
			Gruppe 2: Protein-(hTBG) mit zusätzlicher Medikamentengabe						
4	247.2	18.8	81.2	50	44.5	18.0	5.0	9.6	11.8
5	188.7	18.7	81.3	50	44.5	23.6	7.0^{++}	9.5^{+}	11.7
6	138.1	18.9	81.1	50	44.5	32.2	7.0^{++}	10.0^{+}	12.3
7	283.9	15.7	84.3	50	44.5	15.7	4.0^{++}	8.0^{+}	9.5
			Gruppe 3: Protein-(hTBG) mit zus. Medikamentengabe im Langzeitversuch						
19	214.4	17.9	82.1	50	44.5	20.8	5.5^{++}	9.0^{+}	11.0
20	225.3	15.5	84.5	50	44.5	19.8	5.5^{++}	9.0^{+}	10.7

(% d.i.D.) = Prozent der injizierten Dosis, * = Faktor 0.89 ** = Plasmakonzentration berechnet aus Plasmavolumen
$^{++}$ = abgeschätzt anhand der Dosis-Zeit-Beziehung, $^{+}$ = abgeschätzt anhand der Dosis-Wirkung-Beziehung

Die nach 15...16 Std gefundene Verteilung des markierten T_4 aus Plasma und Extravasalraum weicht von der Verteilung ab, die FESSLER errechnet hat.
Grund: die 100%-Impulswerte zur Zeit t = 0 wurden hier aus den Impulswerten zu den Zeiten t = 13...16 Std berechnet, während FESSLER sie aus den Impulswerten zur Zeit t = 10 Min ermittelte.

4. DISKUSSION

Die hier beschriebenen Versuche basieren auf den Voruntersuchungen von FESSLER. FESSLER hat Kaninchen radioaktives Thyroxin verabreicht und festgestellt, daß unter der intravenösen Applikation von hTBG ein Teil des bereits in den Extravasalraum abgeströmtem Thyroxins in die Blutbahn zurückkehrt. Damit hat sich ein zumindest theoretisch interessanter Ansatzpunkt für eine neue Therapieform der thyreotoxischen Krisen ergeben, denn aus der Blutbahn lassen sich die Schilddrüsenhormone verhältnismäßig einfach über Hämofiltration und Plasmapherese entfernen. Für die Effektivität einer möglichen derartigen Behandlung ist die Beziehung zwischen der applizierten Dosis von hTBG und der Größe des Rückstroms an markiertem Thyroxin aus dem Extravasalraum in die Blutbahn von entscheidener Bedeutung. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, steigt mit zunehmender hTBG-Konzentration im Plasma der Rückstrom des ^{131}J-T_4 im Serum an, deutlich erkennbar ab hTBG-Plasma-Spiegeln über 50mg/dl. Zum Zeitpunkt der hTBG-Applikation, ca. 16h nach Injektion des ^{131}J-Thyroxins, waren rund 80% der verabreichten Radioaktivität aus dem Plasma verschwunden. Dieser rasche Schwund von markiertem Thyroxin war auch von anderen Autoren (BROWN-GRANT undTATA, BLOMSTEDT u. PLANTIN) bereits beschrieben worden. Es ist anzunehmen, daß sich ein Großteil des Thyroxins zu diesem Zeitpunkt noch in der Leber befindet.

Nach den Untersuchungen von RIGGS und CARR und von FLOCK und OWEN besitzt die Leber eine große reversible Speicherfähigkeit für exogenes Thyroxin. Der Abstrom von Thyroxin in die Muskelzelle dürfte 16h nach der Applikation jedoch noch keine so große Rolle spielen (NICOLOFF et al.).
Wie die Ergebnisse zeigen, besteht zwischen erreichter hTBG-Konzentration, der darunter aus dem Extravasalraum in die Blutbahn rück-

geströmten T_4-Menge und dem zeitlichen Maximum des Rückstroms keine lineare Beziehung. Bezogen auf die ermittelten zeitlichen Maxima lassen sich drei Gruppen erkennen.

Die Kurven der ersten Gruppe, die die Applikation von 30 und 40 mg umfassen, ähneln am ehesten den von FESSLER angegebenen Kurven für die Tiere, denen er 12,5 und 22,5 mg hTBG verabreicht hat. Die verabreichten Dosen lagen somit eng beisammen, ebenso der darunter beobachtete Nettorückstrom der Präzipitatradioaktivität. Die zeitlichen Maxima des Rückstroms waren bei seinen Tieren nach 1,2 und 4,0 h erreicht bei unseren Tieren, die 30 und 40mg hTBG erhielten, nach 3 und 3,5h. Einer anderen Gruppe von Tieren hat FESSLER 50mg hTBG verabreicht. Der Kurvenverlauf des bei diesen Tieren beobachteten Nettorückstroms bildet eine Übergangsform einerseits zu den Tieren, die zwischen 12,5 und 40mg hTBG erhalten hatten, als auch andererseits zu jenen unserer Tiere, die 60 und 70 mg appliziert bekamen. Im Vergleich zu unseren Tieren, die 30 und 40mg hTBG verabreicht bekamen, stieg der maximale Rückstrom nur leicht, nämlich auf 10 - 15 % der verabreichten Dosis an. Der auffälligste Unterschied zu dieser Tiergruppe war jedoch der zeitlich merklich spätere Gipfel des Maximums, der erst nach 6 bis 10h erreicht war.

Bei den Tieren, die 60 und 70mg hTBG erhielten, lag der maximale Netto-Anstieg der Präzipitatradioaktivität in der Größenordnung der Tiere, die nur 30 und 40mg hTBG appliziert bekamen, allerdings war die Fläche unter der Kurve beträchtlich größer, da die Kurven im Maximum breitbogig waren. Das zeitliche Maximum des Rückstroms war aber mit den Tieren, die 50mg hTBG injiziert bekamen (Tiere von FESSLER), vergleichbar.

Bei den Tieren, die 80 und 100mg hTBG injiziert bekamen, stellte sich auffallenderweise das zeitliche Maximum des Rückstroms wieder sehr früh ein, nämlich nach 1,3h u. 3,6h. Der maximale Nettoanstieg der Präzipitat-radioaktivität war entsprechend der applizierten großen hTBG-Menge auf 28,6 und 50,6 % deutlich höher als bei den niedrigeren hTBG-Dosen. Die Kurvenverläufe, die den T_4-Rückstrom unter den applizierten niederen (bis etwa 40 mg) und hohen (80 - 100 mg) Dosen an hTBG beschreiben, zeigen gewisse Gemeinsamkeiten: Die Rückstromkurven steigen steil an und fallen auch steil wieder ab. Die Kurven zeigen daher im Maximum einen spitzen Bogen. Auffallend ist bei beiden Gruppen, daß der Zeitpunkt des maximalen Rückstroms unter 4h liegt.
Für die beschriebene Versuchsreihe wurde dieselbe hTBG-Charge verwendet. Damit scheiden zur Erklärung der beobachteten 3 Zeitgipfel für die verschiedenen verabreichten Dosen Unterschiede in der physiko-chemischen hTBG-Beschaffenheit aus. Da alle Versuche im Herbst durchgeführt wurden, dürften Einflüsse jahreszeitlicher Schwankungen auf die zeitliche Lage des Rückstromgipfels von T_4 damit ebenfalls weitgehend ausgeschlossen sein. Auch die unterschiedlichen Injektions-volumina, die sich aus den verschiedenen applizierten hTBG-Dosen ergaben, bieten keine plausible Erklärung für die beobachteten drei Kurventypen. Eine paravenöse Injektion des hTBG kann möglicherweise ein zeitlich verzögert auftretendes Maximum des Thyroxin-Rückstroms aus dem Extravasalraum in die Blutbahn bewirken, erscheint jedoch als Erklärung für die verschiedenen Zeitgipfel insofern unwahrscheinlich, als auch FESSLER bei all seinen Tieren, die 50 mg hTBG appliziert bekamen, einen späten zeitlichen Rückstrom beobachtete.

Ob der Einfluß der Größe der Tiere und damit der Verteilungsraum des hTBG einen entscheidenden Einfluß auf das zeitliche Maximum des Rückstroms ausübt, ist nicht eindeutig zu beantworten. Hierzu müßten die Daten noch weiterer Tiere mit berücksichtigt werden können. Eine plausible Erklärung für die beobachteten unterschiedlichen Rückstrommaxima kann derzeit noch nicht gegeben werden.

WAHL et al. untersuchten 1977 in vitro den Einfluß von Medikamenten auf die adsorptiven Bindungsvorgänge von Thyroxin- und Trijodthyroxin an Zellproteine. KALLEE (1966) betrachtet eine derartige adsorptive Bindung von Schilddrüsenhormonen an lösliche Serum- und Zytosolproteine sowie feste Zellproteine als Glieder einer sogenannten adsorptiven Transportkette. Hinweise darauf zeigten sich in den in-vitro Versuchen von WAHL et al., die nachweisen konnten, daß es Medikamente gibt, die in einer biphasischen Verteilung zwischen Serumproteinen und Mitochondrien oder löslichen Zytosolproteinen und Mitochondrien, die Adsorption der Schilddrüsenhormone an die Mitochondrien abschwächen oder verstärken können. Von Medikamenten, die die Adsorption von Thyroxin oder Trijodthyronin an die Mitochondrien abzuschwächen vermögen, stand daher auch zu erwarten, daß sie im Innern der Zelle gebundene Schilddrüsenhormone mobilisieren könnten und sie in den Extrazellulärraum abdrängen. Unter dem Einfluß des intravenös applizierten hTBG wird nun der steady-state-Zustand des Hormonaustausches zwischen intravasalem und extravasalem Raum dahingehend beeinflußt, daß der Ausstrom der Hormone aus dem Extravaskularraum unvermindert anhalten kann. Damit können die Extrazellulärräume von Schilddrüsenhormonen zumindest teilweise entleert werden und zwar um so mehr, je mehr Hormone sie enthalten.

Chlorpromazin (Megaphen^{R}) gehört zu den Medikamenten, die nach den in-vitro Untersuchungen von WAHL et al. die Adsorption der Schilddrüsenhormone an Mitochondien verstärken. Es war daher zu vermuten, daß unter einem derartigen Medikament in unseren in-vivo Versuchen der hTBG- induzierte Thyroxinrückstrom aus dem Extra- in den Intravasalraum eher abnimmt. Wie unsere Ergebnisse zeigen, konnte diese an in-vitro Untersuchungen gemachte Beobachtung nun auch unter in-vivo-Bedingungen bestätigt werden. Bromsulfalein (Bromthalein^{R}) dagegen gehört zu jenen Substanzen, die in vitro die Adsorption der Schilddrüsenhormone an die Mitochondrien abschwächen. In Übereinstimmung mit den in-vitro Versuchen hat sich unter Bromsulfalein der hTBG- indunzierte Nettorückstrom von T_4 in unseren in-vivo Versuchen, bezogen auf eine Kontrollkurve, tatsächlich erhöht. Unter Phenylbutazon und N-methyliertem Thiobarbiturat ließ sich dagegen keine sichere Beeinflussung des hTBG- induzierten Thyroxin-Rückstroms feststellen.

Die Veränderung des Rückstroms von Thyroxin durch bestimmte Medikamente unterstützt ebenso wie das Rückstromverhalten von Thyroxin unter hTBG das Konzept des vorwiegend passiven Schilddrüsenhormonaustausches via freie Diffusion (PARTRIDGE et al., KALLEE (1966)).

Unter Auswahl geeigneter Medikamente und der geeigneten hohen hTBG-Dosis können über freie Diffusion dem Gewebe somit innerhalb kurzer Zeit beachtliche Thyroxin-Mengen entzogen und intravasal angereichert werden. Mittels Plasmaaustausch oder Hämoperfusion könnte das intravasal angereicherte proteingebundene Thyroxin aus dem Organismus theoretisch schließlich sogar vollständig eliminiert werden.

Vielleicht lassen sich all diese Schritte eines Tages für die Behandlung der thyreotoxischen Krise am Menschen anwenden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kaninchen bekamen abends 30 µCi ^{131}J - Thyroxin (T_4) intravenös injiziert. Das T_4 konnte über Nacht in die Gewebe abströmen. Am nächsten Tag, ca. 16 Stunden nach Tracer - Gabe, wurde den Tieren Humanthyropexin (hTBG) in unterschiedlichen Mengen gespritzt. Das Ausmaß des erzielten Rückstroms an injiziertem ^{131}J - T_4 in die Blutbahn wurde durch die Messung der Gesamtradioaktivität und der Präzipitatradioaktivität im Serum ermittelt. Zusätzlich wurden einem Teil der Tiere verschiedene Medikamente, die einen Einfluß auf die Bindung des T_4 an Proteine erwarten ließen, verabreicht. Zwei dieser Tiere wurden einer Langzeitbehandlung mit Medikamenten unterzogen. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Als Vergleichstier diente ein Kaninchen, das nur radioaktives Thyroxin, aber kein Protein injiziert bekam. Der Schwund des injizierten radioaktiven Thyroxins zeigte einen multiphasischen exponentiellen Verlauf. Etwa 16 Stunden nach Hormoninjektion waren rund 80 % der injizierten T_4 - Dosis aus dem Intravasalraum geschwunden.

2.1. 1 Kaninchen bekam 30 mg hTBG injiziert. Der maximale Rückstrom radioaktiv markierten Thyroxins betrug 3.4 Stunden nach Proteininjektion 8.1 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

2.2. 1 Kaninchen erhielt 40 mg hTBG. Etwa 3.5 Stunden nach hTBG - Injektion betrug der am höchsten gemessene Hormonrückstrom 9 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

2.3. 1 Kaninchen erhielt 60 mg hTBG. Etwa 9.1 Stunden nach hTBG - Injektion betrug der maximale Rückstrom des radioaktiv markierten Thyroxins 9.4 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

2.4. 1 Kaninchen bekam 70 mg hTBG injiziert. Der maximale $^{131}J - T_4$ Rückstrom stellte sich 7.7 Stunden nach Proteingabe mit 7.8 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität ein.

2.5. 1 Kaninchen erhielt 80 mg hTBG. Etwa 1.1 Stunden nach hTBG - Injektion betrug der maximale $^{131}J - T_4$ Rückstrom 28.6 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

2.6. 1 Kaninchen bekam 100 mg hTBG injiziert. Etwa 3.6 Stunden nach hTBG - Injektion betrug der maximale $^{131}J - T_4$ Rückstrom 50.6 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität.

Die hTBG - Wirkung auf das Maximum des ^{131}J - Thyroxin Rückstroms aus dem Extra - in den Intravasalraum ist dosisabhängig, wobei die zeitliche Lage des Maximums mit der applizierten hTBG - Dosis variiert.

3. 4 Kaninchen erhielten 50 mg hTBG und zusätzlich als Medikamente:

Chlorpromazin (Megaphen^R)

Thiobarbiturat (Thiogenal^R)

Phenylbutazon (Butazolidin^R)

Bromsulfalein (Bromthalein^R)

Der maximale $^{131}J - T_4$ Rückstrom in Höhe von 8.2 % - 12 % der injizierten präzipitierbaren Aktivität war 4 - 7 Std. nach Applika-

tion von 50 mg hTBG erreicht. Nach Gabe von Chlorpromazin ist der Rückstrom des Thyroxins ins Blut, bezogen auf die Standardkurve, geringer. Dies kann auf eine Chlorpromazin - induzierte stärkere Bindung des $^{131}J - T_4$ im Gewebe hinweisen. Nach Gabe von Bromsulfalein war der Rückstrom des T_4 in die Blutbahn, bezogen auf die Vergleichskurve verstärkt. Bromsulfalein könnte daher $^{131}J - T_4$ aus seiner Bindung an Zellproteine verdrängt haben. Thiobarbiturat und Phenylbutazon zeigten, gemessen an der Standardkurve, keinen sicheren Einfluß auf den Thyropexin - induzierten Rückstrom von $^{131}J - T_4$.

4. Bei dem Tier, das im Langzeitversuchmit Bromsulfalein behandelt wurde, konnte ebenfalls ein verstärkter Rückstrom von T_4 in die Blutbahn festgestellt werden. Über das mit Phenylbutazon im Langzeitversuch behandelte Tier läßt sich keine sichere Aussage machen. Es scheint eher eine Verminderung des Thyropexin - induzierten Rückstroms von $^{131}J - T_4$ in die Blutbahn einzutreten.

6. ANHANG

TABELLEN

Werte zur Berechnung der Eichkurve von Kaninchen 1 und Kaninchen 16 der Dissertation von FESSLER

Kaninchen 1

Zeit nach T_4-Gabe (Std.)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	(% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	(% d.i.D.)*	proz. präzip. Rad.**
Null	10122+	100+	8450+	100+	83.4
0.16	9109	90.0	7993	93.6	87.7
0.33	8097	80.0	7329	85.8	90.5
0.66	7045	69.6	6414	75.1	91.0
1.33	6066	59.9	5515	64.6	90.0
2.33	4625	45.7	4187	49.0	90.5
6.25	2902	28.7	2618	30.7	90.2

Kaninchen 16

Null	8382+	100+	6890+	100+	92.2
0.15	7586	90.5	6310	91.6	83.2
0.48	6443	76.9	5398	78.3	83.8
1.30	5006	59.7	4120	59.8	82.3
5.56	3016	36.0	2559	37.1	84.8
14.32	1622	19.3	1426	20.7	87.9
19.06	1381	16.5	1230	17.9	89.1
26.06	1041	12.4	895	13.0	86.0

* = Prozent der injizierten Dosis

** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %

\+ = rückextrapoliert

KANINCHEN 9

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		9086+	100+	6693+	100+	73.7	100+	--
13.00		1907	20.5	1373	20.5	72.0	20.5	--
14.33		1824	19.4	1366	19.4	74.9	19.4	--
15.16		1608	18.8	1192	18.8	74.1	18.8	--
15.17	Null	--	--	--	--	--	--	--
15.58	0.41	2133	23.5	1557	23.3	73.0	18.4++	4.9
15.91	0.75	2155	23.7	1586	23.7	74.4	18.3	5.4
16.33	1.16	2191	24.1	1628	24.3	74.3	17.9	6.4
17.08	1.91	2266	24.9	1717	25.7	75.8	17.4	8.3
17.91	2.75	2282	25.1	1718	25.7	75.3	16.9	8.8
18.58	3.41	2344	25.8	1701	25.4	72.6	16.5	8.9
2o.83	5.66	2072	22.8	1552	23.2	74.9	15.4	7.8
22.83	7.66	1946	21.4	1471	22.0	75.6	14.5	7.5
24.08	8.91	1913	21.1	1426	21.3	74.6	13.9	7.4
43.08	27.91	858	9.4	674	10.1	78.5	9.7	0.4

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt , Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve

KANINCHEN 10

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		8503+	100+	6767+	100+	79.6	100+	--
13.16		1731	20.4	1395	20.4	80.6	20.4	--
14.41		1659	19.3	1356	19.3	81.7	19.3	--
15.50		1559	18.5	1191	18.5	76.4	18.5	--
15.51	Null	--	--	--	--	--	--	--
16.08	0.58	1824	21.5	1497	22.1	82.1	18.0++	4.1
16.33	0.82	1852	21.5	1516	22.4	81.8	17.9	4.5
17.08	1.58	1901	22.4	1611	24.5	84.8	17.4	7.1
17.83	2.33	1942	22.8	1626	24.8	83.7	17.0	7.8
18.66	3.17	1882	22.1	1564	23.8	83.1	16.5	7.3
20.91	5.41	1839	21.6	1516	23.1	82.4	15.4	7.7
22.83	7.33	1573	18.5	1302	19.8	82.8	14.5	5.3
24.16	8.66	1608	18.9	1332	20.3	82.8	14.0	6.3
43.74	28.24	1025	12.1	819	12.5	79.9	9.6	2.9

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve

KANINCHEN 11

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		16078+	100+	13473+	100+	83.8	100+	--
13.16		3280	20.4	2760	20.4	84.1	20.4	--
14.33		3081	19.2	2593	19.2	84.2	19.2	--
15.33		3028	18.8	2516	18.8	83.1	18.8	--
15.34	Null	--	--	--	--	--	--	--
16.16	0.83	3715	23.1	3078	22.8	82.8	18.0++	4.8
16.91	1.58	3797	23.6	3187	23.7	81.0	17.5	6.2
17.41	2.08	3813	23.7	3255	24.2	82.7	17.2	7.0
18.41	3.08	3845	23.9	3335	24.8	86.7	16.6	8.2
19.00	3.66	3890	24.2	3324	24.7	85.4	16.3	8.4
19.33	4.00	3876	24.1	3252	24.1	83.9	16.0	8.1
21.33	6.00	3710	23.1	3084	22.9	83.1	15.0	7.9
23.41	8.08	3872	24.1	3248	24.1	83.9	14.2	9.9
27.16	11.83	3496	21.7	2976	22.1	85.1	13.1	9.0
42.66	27.33	2399	14.9	2040	15.1	85.0	9.8	5.3

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve

KANINCHEN 12

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		13142+	100+	9944+	100+	75.7	100+	--
13.16		1801	13.7	1376	14.3	76.4	14.3	--
14.16		1794	13.7	1349	13.7	75.2	13.7	--
16.00		1737	13.2	1312	12.8	75.5	12.8	--
16.01	Null	--	--	--	--	--	--	--
16.83	0.83	2304	25.1	1818	18.3	78.9	12.4++	5.9
17.83	1.83	2301	25.0	1771	17.8	77.0	11.9	5.9
18.41	2.41	2313	25.2	1834	18.4	79.3	11.7	6.7
18.83	2.83	2346	25.5	1799	18.1	76.7	11.5	6.6
19.16	3.16	2460	26.8	1938	19.5	78.8	11.3	8.2
21.33	5.33	2358	25.7	1837	18.5	77.9	10.7	7.8
23.50	7.50	2256	24.6	1736	17.5	76.9	10.0	7.5
27.16	11.16	2151	23.4	1654	16.6	76.9	9.1	7.5
42.83	26.83	1436	15.6	1048	10.5	73.0	6.8	3.7

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve

KANINCHEN 15

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		13171+	100+	7228+	100+	54.9	100+	--
13.16		2755	20.4	1520	20.4	55.2	20.4	--
14.16		2866	19.5	1619	19.5	56.5	19.5	--
15.66		2292	18.4	1258	18.4	54.9	18.4	--
16.75		2116	17.6	1113	17.6	52.6	17.6	--
16.76	Null	--	--	--	--	--	--	--
17.00	0.25	4282	32.5	2703	37.4	63.1	17.5++	19.9
17.75	1.00	4748	36.1	3214	44.7	67.7	17.0	27.7
18.25	1.50	4836	36.7	3271	45.2	67.6	16.7	28.5
19.16	2.41	4476	34.0	2924	40.5	65.3	16.2	24.3
20.50	3.75	4179	31.7	2630	36.4	62.9	15.6	20.8
22.00	5.25	3396	25.8	2098	29.0	61.8	19.9	14.1
24.00	7.25	2574	19.6	1466	20.3	56.9	14.0	6.3
26.00	9.25	2123	16.1	1139	15.8	53.6	13.3	2.5
43.00	26.25	641	4.9	546		85.2		

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve

KANINCHEN 16

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		10922+	100+	4997+	100+	45.8	100+	--
13.16		3382	31.0	1724	29.0	51.0	29.0	--
14.16		3038	27.8	1387	27.7	45.6	27.7	--
15.50		2713	24.8	1140	26.3	42.0	26.3	--
15.51	Null	--	--	--	--	--	--	--
17.08	1.58	3491	22.4	1758	35.7	50.4	24.8++	10.9
17.58	2.08	5163	33.1	2765	55.3	53.6	24.3	31.0
18.00	2.50	5486	35.2	3207	64.2	58.5	24.0	40.2
18.58	3.08	6071	38.9	3664	73.0	60.3	23.4	49.6
20.00	4.50	5962	38.2	3545	70.9	66.9	22.4	48.5
22.25	6.75	5297	33.9	3027	60.6	57.2	21.0	39.6
24.25	8.75	4944	31.7	2687	53.8	54.3	19.8	34.0
26.16	10.66	4577	29.3	2433	48.7	53.2	18.9	29.8
43.16	27.66	695	4.5	554		79.6		

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve

KANINCHEN 4

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		11291+	100+	9945+	100+	88.1	100+	--
13.08		2318	20.4	1984	20.4	85.6	20.4	--
14.08		2226	19.6	1973	19.6	88.6	19.6	--
15.08		2095	18.8	1888	18.8	90.1	18.8	--
15.09	Null	--	--	--	--	--	--	--
15.25	0.17	2952	26.1	2605	26.2	88.3	18.6++	7.6
15.58	0.5	3103	27.5	2738	27.5	88.2	18.5	9.0
16.08	1.0	2884	25.5	2592	26.1	89.9	18.5	7.6
17.58	2.5	2837	25.1	2558	25.7	90.2	17.1	8.6
19.08	4.0	2820	25.0	2568	25.8	91.1	16.3	9.5
21.08	6.0	2763	24.5	2468	24.8	89.3	15.3	9.5
22.33	7.25	2565	22.7	2277	22.9	88.8	14.7	8.2
22.34	7.26°	--	--	--	--	--	--	--
22.91	7.83	2489	22.0	2180	21.9	87.6	14.5	7.4
23.08	8.0	2467	21.9	2176	21.9	87.9	14.4	7.5
23.25	8.17	2512	22.3	2215	22.3	88.2	14.3	8.0
23.41	8.33	2375	21.0	2071	20.8	87.2	14.2	6.6
23.75	8.67	2349	20.9	2066	20.8	88.0	14.1	6.7
23.91	8.83	2362	20.9	2023	20.3	85.6	14.0	6.3
24.58	9.5	2224	19.7	1925	19.4	86.5	13.8	5.6

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipituerbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve
° = hier Gabe von Chlorpromazin (Megaphen)

KANINCHEN 5

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		16279+	100+	14223+	100+	87.4	100+	--
13.00		3323	20.5	2913	20.5	87.7	20.5	--
14.00		3178	19.7	2774	19.7	87.3	19.7	--
15.16		3083	18.7	2687	18.7	87.2	18.7	--
15.17	Null	--	--	--	--	--	--	--
15.41	0.25	3862	23.7	3398	23.9	88.0	18.6++	5.3
15.66	0.5	4204	25.8	3611	25.4	85.9	18.4	7.0
16.16	1.00	3890	23.9	3385	23.8	87.0	18.0	5.8
16.66	1.5	3981	24.5	3310	23.3	83.1	17.6	5.7
18.00	2.84	4038	24.8	3554	25.0	88.0	16.8	8.2
18.01	2.85°	--	--	--	--	--	--	--
18.50	3.34	4096	25.2	3629	25.5	88.6	16.6	8.9
19.16	4.0	4072	25.0	3394	23.9	83.3	16.2	7.7
19.50	4.34	4028	24.7	3500	24.6	86.9	16.0	8.6
20.00	4.84	4004	24.7	3512	24.7	87.7	15.7	9.0
20.41	5.25	3906	24.0	3354	23.6	85.9	15.5	8.1

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve
° = hier Gabe von N-methyliertes Thiobarbiturat (Thiogenal^R)

KANINCHEN 6

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		10794+	100 +	2718+	100+	25.2	100+	--
12.91		2222	20.6	559	20.6	25.2	20.6	--
13.91		2114	19.7	538	19.8	25.4	19.7	--
15.00		2052	18.9	510	18.8	24.9	18.9	--
15.01	Null	--	--	--	--	--	--	--
15.25	0.25	2496	23.1	628	23.1	25.2	18.7++	4.4
16.00	1.00	2726	25.3	694	25.5	25.5	18.1	7.4
16.50	1.50	2620	24.3	644	23.7	24.6	17.8	5.9
16.91	1.91	2711	25.1	669	24.6	24.7	17.5	7.1
17.91	2.91	2546	23.6	634	23.4	24.9	17.0	6.4
17.92	2.92°	--	--	--	--	--	--	--
18.50	3.50	2437	22.6	615	22.7	25.2	16.6	6.1
19.16	4.16	2444	22.6	602	22.2	24.6	16.2	6.0
19.66	4.66	2467	22.9	596	22.0	24.2	16.0	6.0
20.16	5.16	2473	22.9	629	23.2	25.4	15.7	7.5

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve
° = hier Gabe von Phenylbutazon (Butazolidin^R)

KANINCHEN 7

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		8875+	100+	7916+	100+	89.4	100+	--
13.41		1634	18.5	1406	17.8	84.5	17.8	--
14.41		1386	15.7	1292	16.3	93.2	16.3	--
14.42	Null	--	--	--	--	--	--	--
15.91	1.50	1966	22.2	1662	21.0	84.5	15.7++	5.3
16.08	1.67	2088	23.6	1808	22.8	86.6	15.6	7.2
17.00	2.59	1915	21.6	1610	20.3	84.1	15.0	5.3
17.66	3.25	1948	22.0	1674	21.1	85.9	14.7	6.4
17.67	3.26°	--	--	--	--	--	--	--
17.01	3.50	2011	22.7	1703	21.5	84.7	14.0	6.6
18.08	3.67	2043	23.1	1715	21.7	83.9	14.4	7.3
18.33	3.92	2028	22.9	1713	21.6	84.5	14.3	7.3
18.83	4.42	2014	22.7	1761	22.2	87.4	14.0	8.2
19.41	5.00	2081	23.6	1773	22.4	85.0	13.7	8.7
20.08	5.67	2097	23.7	1750	22.1	83.5	13.4	8.7
20.66	6.25	2055	23.2	1749	22.0	85.1	13.2	8.8

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve
° = hier Gabe von Bromsulfalein (Bromthalein^R)

KANINCHEN 19

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Plasma nativ (% d.i.D.)*	TCA-Präzipitat (Imp/min)	TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		5559+	100+	4486+	100+	80.7	100+	--
13.41		1001	18.0	807	18.0	80.6	18.0	--
14.25		993	17.9	802	17.9	80.8	17.9	--
14.26	Null	--	--	--	--	--	--	--
16.16	0.41	1251	22.5	982	21.9	78.5	16.2++	5.7
17.58	1.83	1447	26.0	1137	25.4	78.6	15.4	10.0
17.91	2.16	1334	24.0	1066	23.8	79.9	15.2	8.6
19.92	2.17°	--	--	--	--	--	--	--
18.16	2.41	1028	18.5	803	17.9	78.1	15.0	2.9
18.75	3.00	1150	20.7	908	20.3	78.0	14.7	5.6
19.33	3.58	1103	19.9	869	19.4	78.7	14.5	4.9
20.12	4.37	1099	19.8	858	19.1	79.2	14.1	5.0
20.91	5.16	1083	19.5	836	18.6	77.2	13.7	4.9
37.24	21.49	452	8.1	388	8.7	85.7		

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve
° = hier Gabe von Phenylbutazon (Butazolidin^R)

KANINCHEN 20

Zeit nach T_4-Gabe (Std)	Zeit nach hTBG-Gabe (Std)	Radioaktivität im Plasma nativ (Imp/min)	Radioaktivität im Plasma nativ (% d.i.D.)*	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (Imp/min)	Radioaktivität im TCA-Präzipitat (% d.i.D.)* (a)	proz. präzip. Rad.**	Verlauf des extrapolierten ^{131}J-T_4-Schwundes (% d.i.D.)* (b)	T_4-Netto-Rückstrom (TCA-Präzipitat) (% d.i.D.)* (a-b)
Null		10253+	100+	7637+	100+	74.5	100+	--
13.25		1861	18.2	1442	18.9	77.5	18.9	--
14.25		1588	15.5	1139	18.0	71.7	18.0	--
14.26	Null	--	--	--	--	--	--	--
17.83	3.59	2343	22.9	1792	23.5	76.5	15.6++	7.9
18.08	3.84	2663	26.0	2086	27.3	78.3	15.5	11.8
18.75	4.51	2796	27.3	2181	28.6	78.0	15.3	13.3
18.76	4.52°	--	--	--	--	--	--	--
19.91	5.67	2929	28.6	2276	29.8	77.7	14.7	15.1
20.25	6.01	2944	28.7	2284	29.9	77.6	14.5	15.4
20.66	6.42	2911	28.4	2201	28.8	75.6	14.3	14.5
21.91	7.67	2750	26.8	2175	28.5	79.1	13.7	14.8

* = % der injizierten Dosis im Gesamtplasma (anhand der Eichkurve festgelegt, Abb. 1)
** = prozentuale präzipitierbare Radioaktivität in %
\+ = rückextrapoliert anhand der Eichkurve
++ = ab hier extrapoliert anhand der Eichkurve
° = ab hier Gabe von Bromsulfalein (Bromthalein^R)

7. L I T E R A T U R

BARTELS, E. C.: Thyroid Storm or Crisis. in: WERNER, S. C.: The Thyroid. Second Edition, Harper and Row, New York (1962), S. 676-680

BENNHOLD, H.: Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Ergebn. inn. Med. Kinderh. 42, 273 (1932)

BISCHOFF, W; BOHNER, I; WAHL, R; KALLEE, E.: Peritonealdialyse bei Thyroxinvergiftung? Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 749-752 (1973)

BLOMSTEDT, B. and L. O. PLANTIN: The Extrathyroidal Distribution of ^{131}I - Thyroxine. Acta Endocrinol 48, 536-546 (1965)

BROWN-GRANT, K; TATA, J. R.: The Distribution and Metabolism of Thyroxine and 3:5:3'- Triiodothyronine in the rabbit. J. Physiol. 157, 157-176 (1961)

CAVALIERI, R. R.; SEARLE, G. L.: The Kinetics of Distribution between Plasma and Liver of ^{131}I - labeled L - Thyroxine in Man. J Clin Invest 45, 939-949 (1966)

COURTICE, F. C.: The Chemistry of Lymph. Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Springer, (1972)

FESSLER, E.: Der Einfluß von Humanthyropexin (hTBG) und Humanpräalbumin (hTBPA) auf den Thyroxinstoffwechsel beim Kaninchen. Inaugural - Dissertation, Tübingen, (1983)

FLOCK, E. V.; C. A. OWEN: Effect of Salicylate on the Metabolism of L - Thyroxine. Endocrinology 77, 475-484 (1965)

FREINKEL, N. and INGBAR, S. H.: Regulation of the Peripheral Metabolism of the Thyroid Hormones. Recent Progr Horm Res 16, 353-403 (1960)

FRIIS, T.: Thyroxine Metabolism in Man Estimated by Means of ^{131}I - labeled L - Thyroxine. Acta Endocrinol 29, 587-601 (1958)

GEISELER, D. and R. WAHL. Ein Modell zur adsorptiven Verteilung von Schilddrüsenhormonen in der Zelle. J Clin Chem Biochem 16, 359-364 (1978)

GRIMMINGER, H.: Bindung von Trijodthyronin und Bromphenolblau an Serum- und Leberproteine. Acta Isotopica, 2, 21 (1962)

GRIMMINGER, H; HENI, F; KALLEE, E.: Bindungsfähigkeit cytoplasmatischer Proteine III. Z. Naturforschg., 17b, 769-772 (1962)

HASEN, J.; BERNSTEIN, G.; C. H. SUTTON and J. H. OPPENHEIMER: Analysis of rapid interchange of thyroxine between plasma and tissues in the intact rat. Fed Proc 26, 587 (1967)

HERRMANN;J.; W. BEISENHERZ; K. H. GILLICH; H. G. JESTER; R.KLUGE; P. NISSEN; H. L. KRÖSKEMPER: Peritonealdialyse bei thyreotoxischer Krise. Dtsch Med Wochenschr. 94, 2615-2616 (1969)

HERRMANN, J.; H. L. KRÖSKEMPER; K. D.GROSSER; HÜBNER, W.; BÖHM, W.: Peritonealdialyse in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. Dtsch Med Wochenschr. 96, 742-745 (1971)

HERRMANN, J.; HILGER, P.; RUSCHE, H. J.; KRÖSKEMPER, H. L.: Plasmapherese in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. Dtsch Med Wochenschr 99, 888 (1974)

HERRMANN, J.: Neuere Aspekte in der Therapie der thyreotoxischen Krise. Dtsch Med Wochenschr 103, 166-174 (1978)

HORN, K.; G. BREHM; J. HABERMANN; C. R. PICKARDT, P. C. SCRIBA: Erfolgreiche Behandlung einer thyreotoxischen Krise durch kontinuierliche Plasmapherese am Blutzellenseparator. Klin Wochenschr 54, 983-986 (1976)

HORN, K.; TH. KUBICZEK; C. R. PICKARDT und P. C. SCRIBA: Thyroxin-bin-

dendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin Wochenschr 55, 881-894 (1977)

KALLEE,E.; OPPERMANN, W.: Bindungsfähigkeit zytoplasmatischer Proteine. I. Farbstoffbindung,Z Naturforschg 13b, 532-538 (1958)

KALLEE, E. 1959. Binding ability of cytoplasmatic proteins. II. Distribution equilibra of thyroid hormones, soluble proteins and liver mitochondria. In: Protides of the Biological Fluids. (Proceed. 7th Colloq.; Bruges). H. Peeters, editor. Elsevier, Amsterdam 161-164 (1960)

KALLEE, E.: Bindung von Schilddrüsenhormonen an Proteine. Acta Isotopica (Padova) VI, Suppl. 1, 1 - 95 (1966)

KALLEE, E.;R. WAHL; K. H. SECKER; D. MALLET; J. BOHNER: Thyreotoxische Krisen: Symptomatik und Therapie. Med Klin 68, 1689 (1973)

KALLEE, E.: Therapie thyreotoxischer Krisen. (Replik zu Herrmann, J.) Dtsch Med Wochenschr 99, 1789 (1974)

KALLEE, E.; R. WAHL; J. BOHNER; G.DOHM; E. FESSLER: E.: Thyrotoxicosis Induced by Iodine-Containing Drugs. Journal of Molecular Medicine 4, 221-224 (198o)

LOCHER, M.; KALTENBACH, H.; WAHL, R.; KALLEE, E.: Verdrängung von Schilddrüsenhormonen durch Medikamente aus der Bindung an Serumproteine und Herzmitochondrien. Verh Dtsch Ges Inn Med 81, 1564-1567 (1975)

MAURER, W. and L. REICHENBACH: Über die Bindung des organischen Jods im Serum an einzelne Eiweißfraktionen. Naturwiss 39, 261 (1952)

MEANS, J. H.; L. J. DE GROOT; J. STANBURY: The Thyroid and its Diseases. 3rd Edition, Mc Graw-Hill, New York (1963)

MYANT, N. B.: The passage of thyroxine and triiodothyronine from mother

to foetus in pregnant rabbits, with a note on the concentration of protein - bound iodine in foetal serum. J Physiol , 142, 329 (1958)

MYANT, N. B. L. OSORIO: The passage of thyroxine - binding substances between mother and foetus in pregnant rabbits. J Physiol , 151, 66 (1960)

NICOLOFF, J.T. DOWLING, J.: Estimation of thyroxine distribution in man. J Clin Invest 47, 26 - 37 (1968)

OPPENHEIMER, J.H., BERNSTEIN, G. and HASEN, J.: Estimation of Rapidly Exchangeable Cellular Thyroxine from the Plasma Disappearance Curves of Simultaneously Administered Thyroxine-^{131}I and Albumine-^{125}I. J Clin Invest 46, 762 - 777 (1967)

PARDRIDGE, W.M. and L.J. MIETUS: Influx of thyroid hormones into rat liver in vivo. Differential availability of thyroxine and triiodothyronine bound by plasma proteins. J Clin Invest 66, 367 - 374 (1980)

RIGGS, D.S. CARR, E.A.: Protein - bound iodine in extrathyroidal tissues. Biochem J 54, 217 - 255 (1953)

ROBBINS, J. RALL, J.E.: Proteins Associated with the Thyroid Hormones. Physiol Rev 40, 415 - 489 (1960)

SAUERBRUCH, F.: Der Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. 167, 332 - 358 (1931)

SCHAIBLE, U.M.: Untersuchungen über die Eliminierung von Schilddrüsenhormonen durch Peritonealdialyse bei Kaninchen. Inaugural-Dissertation, Tübingen (1972)

STEINKE, B.: Eliminierung von radiojodierten Schilddrüsenhormonen durch Peritonealdialyse bei thyroxinvergifteten Kaninchen. Inaugural-Dissertation, Tübingen (1975)

STERLING, K.: Thyroxine in blood. Mayo Clin. Proc. 39, 586 - 608 (1964)

STERLING, K., HAMADO, S., TAKEMURA, Y., BRENNER, M.A., NEWMAN, E.S.

INADA, M.: Preparation and Properties of Thyroxine - Binding Alpha Globulin (TBG) J. Clin. Invest. 50, 1758-1771 (1971)

VIDOR, G. I., J. C. STEWART, J. R. WALL, A. WANGEL, B. S. HETZEL: Pathogenesis of iodine - induced thyreotoxicosis. Studies in Northern Tasmania. J. Clin. Endocr. 37, 901 (1973)

WAHL, R.; KALLEE, E.: Einfluß verschiedener Medikamente auf die Bindung von Schilddrüsenhormonen an Lebermitochondrien. Z. Naturforsch. 29c, 608-617 (1974)

WAHL, R; D. GEISELER E. KALLEE: Adsorption Equilibra of Thyroid Hormones in the liver Cell. Eur. J. Biochem. 80, 25-33 (1977)

WAHL, R. , BOHNER, J.; KALLEE, E., ANGER, K., SCHWICK, H. G.: Experimentelle Untersuchungen zur Therapie von Thyreotoxikosen mit schilddrüsenhormonbindenden Proteinen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86, 1406-1409 (1980)

Herrn Professor Dr. E. Kallee danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Fürseine Anregungen bei der praktischen Durchführung der Versuche und auch für die Hilfe bei der Beantwortung von theoretischen Fragen danke ich Herrn Dr. R. Wahl sehr herzlich.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dozent Dr. W. Heinzel vom Pathologischen Institut; besonders bei der mathematischen Auswertung der Dissertation konnte ich immer auf seine Mithilfe zählen.

Lebenslauf Beatrix Luberichs, geb. Marbach

Eltern : Marbach, Johannes, Jurist

, Gabriele, Hausfrau

1944 24. 2. in Brieg/ Schlesien geboren

1951 Einschulung in Düsseldorf

1961 Schulabschluß, mittlere Reife

1962 Frauenfachschule

1965 Examen als Kindergärtnerin und Hortnerin, anschließend bis

1967 Berufstätigkeit als Kindergärtnerin in Köln, Berufswechsel zur Arbeit in der Erwachsenenbildung, bis

1972 Leitung der Mütterschule Köln

1968 Heirat

1971 Geburt der Tochter Janina

1973 Umzug nach Baden-Württemberg und Unterbrechung der Berufstätigkeit

1976 Eignungsprüfung zur PH Eßlingen (Fachhochschulreife), bis SS

1977 Studium an der PH Eßlingen (2 Semester)

1977 April, Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife (Begabtensonderprüfung)

1977 WS Studienbeginn Zahnmedizin in Tübingen

1978 Vorphysikum

1980 Physikum

1982 14.12. Staatsexamen

1983 September, Beginn der Berufstätigkeit als Zahnärztin